

**BEDEUTUNG DER
ÖSOPHAGUSFUNKTIONSSZINTIGRAPHIE
IN DER DIAGNOSTIK VON
ÖSOPHAGUSFUNKTIONSTÖRUNGEN**

Irmgard Seidl

*Seidl
München
1905*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER KLINIK + POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr.med. J. Lissner

BEDEUTUNG DER ÖSOPHAGUSFUNKTIONSSZINTIGRAPHIE
IN DER DIAGNOSTIK VON
ÖSOPHAGUSFUNKTIONSSTÖRUNGEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Irmgard Seidl

aus

Grünwald

1985

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr.med. B. Leisner

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. J. Lissner

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 11. 1985

INHALTSVERZEICHNIS

I EINLEITUNG

II ALLGEMEINER TEIL

Gastroösophagealer Reflux

1. Definition
2. Reflux - verhindernde Mechanismen
3. Physiologischer Reflux
4. Pathologischer Reflux
5. Refluxkrankheit
6. Refluxösophagitis
7. Symptomatik
8. Diagnostische Möglichkeiten
 - 8.1 Direkter Refluxnachweis
 - 8.2 Nachweis von potentielltem Reflux
 - 8.3 Nachweis von Refluxfolgen
 - 8.4. Nachweis der gestörten Clearancefunktion und der erhöhten Säureempfindlichkeit
9. Differentialdiagnose
10. Prognose

III METHODIK UND PATIENTEN

1. Beschreibung der Untersuchungsmethoden
 - 1.1 Magensäuresekreptionsanalyse
 - 1.2 Nuklearmedizinische Magenentleerungsstudie
 - 1.3 Röntgenuntersuchung
 - 1.4 Manometrie
 - 1.4.1 Vier-Punkt-Manometrie
 - 1.4.2 Durchzugsmanometrie
 - 1.5 Endoskopie und Histologie
 - 1.6 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie
 - 1.7 Ösophagusfunktionszintigraphie
 - 1.7.1 Ösophaguspassage
 - 1.7.2 Refluxprüfung
2. Patienten
3. Übersicht über die durchgeführten Untersuchungen

IV ERGEBNISSE

1. Ergebnisse der kombinierten Ösophagusfunktionszintigraphie (ÖFS)
2. Vergleich der Ergebnisse der ÖFS mit den Ergebnissen der anderen Untersuchungsmethoden
 - 2.1 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie
 - 2.1.1 Übereinstimmende Befunde
 - 2.1.2 Diskrepante Befunde

- 2.1.3 Sensitivität der ÖFS, ermittelt an der 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie als Referenzverfahren
 - 2.1.3.1 Sensitivität der ÖFS unter alleiniger Berücksichtigung der Refluxmessung
 - 2.1.3.2 Sensitivität der kombinierten ÖFS
- 2.1.4 Korrelation zwischen den pH-metrisch ermittelten längsten Refluxphasen und der szintigraphisch ermittelten Höhe des Refluxindex
 - 2.1.4.1 Korrelationsberechnung bei Berücksichtigung aller ermittelten Werte
 - 2.1.4.2 Korrelationsberechnung bei Elimination der diskrepanten Befunde
- 2.2 Histologie
 - 2.2.1 Pathologische Biopsiefunde
 - 2.2.2 Unauffällige Biopsiefunde
 - 2.2.3 Nicht-verwertbare Biopsien
 - 2.2.4 Der Wert der kombinierten ÖFS im Vergleich zur alleinigen Refluxmessung
- 2.3 Endoskopie
 - 2.3.1 Untergruppierung
 - 2.3.2 Ergebnisse der ÖFS - Refluxmessung - aufgeschlüsselt nach der endoskopischen Untergruppierung
 - 2.3.3 Ergebnisse der kombinierten ÖFS - Reflux - und Passagemessung - aufgeschlüsselt nach der endoskopischen Untergruppierung
- 2.4 Manometrie
 - 2.4.1 Szintigraphische Refluxprüfung - manometrische Refluxprovokation
 - 2.4.2 Szintigraphische Passagemessung - manometrische Passagewertung

2.5 Röntgen

2.5.1 Bariumösophagogramm - szintigraphische Refluxmessung

2.5.2 Bariumösophagogramm - kombinierte ÖFS

2.6 Magensäuresekretionsanalyse

2.7 Magenentleerungsstudie

V DISKUSSION

1. Diskussion zur Methodik

1.1 Entwicklung der ÖFS

1.1.1 Refluxmessung

1.1.2 Passagemessung

1.1.3 Die kombinierte ÖFS

1.2 Die ÖFS im methodischen Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden

1.2.1 Refluxdiagnostik

1.2.2 Diagnostik von Ösophaguspassagestörungen

1.2.3 Zusammenfassende Beurteilung der Untersuchungsmethoden in der gastroösophagealen Funktionsdiagnostik

2. Die Ergebnisse der ÖFS im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Untersuchungsmethoden und zur klinischen Symptomatik
 - 2.1 Die ÖFS im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden
 - 2.1.1 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie
 - 2.1.2 Histologie
 - 2.1.3 Endoskopie
 - 2.1.4 Manometrie
 - 2.1.5 Röntgen
 - 2.2 Die ÖFS im Vergleich zur Ausprägung der klinischen Symptomatik
3. Die Rolle der Magensäuresekretion für Entstehung und Ausprägung der Refluxkrankheit
4. Die Rolle der Magenentleerung für Entstehung und Ausprägung der Refluxkrankheit
5. Die ÖFS in der Differentialdiagnose des retrosternalen Schmerzes - Kasuistik
6. Empfehlung des diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf eine Ösophagusfunktionsstörung

VI ZUSAMMENFASSUNG

VII LITERATURVERZEICHNIS

* * *

I. EINLEITUNG

In der Diagnostik von Ösophagusfunktionsstörungen werden eine Vielzahl von Untersuchungsmethoden durchgeführt, die meist dem Nachweis bzw. Ausschluß eines pathologischen gastroösophagealen Reflux dienen, da die Refluxkrankheit eine häufige Ursache gastrointestinaler Störungen darstellt.

Der direkte Refluxnachweis gelingt nur mit Hilfe der Röntgendurchleuchtung und des Säurerefluxtestes. Verfahren wie Endoskopie mit oder ohne Biopsie, Säureperfusionstest und Säureclearancetest können nur die Veränderungen, die den gastroösophagealen Reflux verursachen bzw. durch ihn hervorgerufen werden, erfassen.

Eine szintigraphische Methode, den gastroösophagealen Reflux zu diagnostizieren, beschrieben Fisher et al 1976. Mit der Kurzzeit-pH-Metrie als Referenzverfahren fanden sie eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 90%. Ösophagusfunktionsstörungen im Sinne von Motilitätsstörungen, deren Symptomatik der Refluxkrankheit sehr ähneln kann, können mit der alleinigen szintigraphischen Refluxmessung jedoch nicht diagnostiziert werden.

Um sowohl Passagestörungen des Ösophagus als auch gastroösophagealen Reflux erfassen zu können, kombinierten wir deshalb im Rahmen der "kombinierten Ösophagusfunktionsszintigraphie" die szintigraphische Refluxmessung nach Fisher et al (1976) mit der szintigraphischen Passagemessung, wie sie von Tolin et al 1979 beschrieben wurde, bei 248 Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen.

Zur Ermittlung der Sensitivität der kombinierten Ösophagusfunktions-szintigraphie (ÖFS) wurden als Referenzverfahren einerseits die als zuverlässigster Refluxnachweis anerkannte 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie, andererseits die histologisch gesicherte Ösophagitis und die endoskopisch pathologischen Befunde im Sinne einer Ösophagitis Grad II-IV herangezogen.

II. ALLGEMEINER TEIL

GASTROÖSOPHAGEALER REFLUX

1. Definition

Der gastroösophageale Reflux ist definiert als das Einströmen von Magen- und Dünndarminhalt in die Speiseröhre (Blum und Siewert 1976). Der gastroösophageale Verschlussmechanismus muß dabei nicht inkompetent sein, denn auch eine kompetente Barriere kann durch besonders hohen Druckanstieg im Abdomen überwunden werden. Inkompetenz kann primär durch eine organische oder funktionelle Erkrankung bzw. sekundär durch operative Eingriffe im Bereich des gastroösophagealen Übergangs verursacht werden (Pschyrembel 1977). Wichtig ist, zwischen physiologischem und pathologischem Reflux zu unterscheiden.

2. Reflux - verhindernde Mechanismen

Den wichtigsten Bestandteil des Antirefluxmechanismus bildet der untere Ösophagussphinkter (UÖS) (Bartlett 1974). Es handelt sich um eine zwei bis vier Zentimeter lange, strukturell schwer faßbare Hochdruckzone im terminalen Ösophagus, die durch neurale, humorale und mechanische Stimuli beeinflusst werden kann (Holloway et al 1981). Stimulierende Einflüsse auf den Tonus des UÖS werden ausgeübt durch Vagusreizung, Gastrinfreisetzung und Prostaglandin F₂ (Rosenthal und Cooper 1977). Zur Sphinkterdrucksenkung kommt es durch hormonelle Einflüsse wie Sekretin, Cholecystokinin, Glucagon, durch Entzündungsmediatoren wie die Prostaglandine E₁ und E₂ (Rosenthal und Cooper 1977), im Rahmen einer Schwangerschaft durch erhöhte Östrogen- und

Progesteronspiegel (Holloway et al 1981), durch vagale Denervierung mittels Vagotomie, durch Innervationsstörungen im Rahmen einer diabetischen oder alkoholischen Neuropathie sowie bei direkter Sphinkterschädigung durch Nahrungs- und Genußmittel wie z.B. Alkohol und Nikotin (Peiper 1980).

Entscheidend für die Sphinkterkompetenz ist nicht der Basaltonus des UÖS, sondern die Leistungsreserve, d.h. die maximal erreichbare Kontraktionskraft bei maximaler Stimulation (Blum und Siewert 1976). Der UÖS stellt nach Ansicht einiger Autoren nicht den alleinigen Anti-refluxmechanismus dar. Zur intakten Sphinkterfunktion wird zusätzlich die intraab-dominelle Lage des UÖS gefordert (Bartlett 1974), da die Refluxkrankheit häufig in Kombination mit einer axialen Hiatushernie auftritt (Blum und Siewert 1976). Der Druck im Abdomen soll bei intraabdominellem Druckanstieg das unterhalb des Zwerchfells gelegene Segment des distalen Ösophagus komprimieren und so die Sphinkterfunktion unterstützen (Bartlett 1974). Weitere Theorien, die den gastoösophagealen Verschußmechanismus beschreiben, beziehen sich auf die Bedeutung des sog. His'schen Winkels, der Zwerchfellzwinge, der phreno-ösophagealen Membran, des angiomuskulären Dehnverschlusses und einer sog. Flatterklappenfunktion der Cardia.

Der zwischen Ösophagus und medialer Kontur des Magenfundus darstellbare, beim Gesunden spitze Winkel (His'scher Winkel) ist Voraussetzung für die Annahme eines valvulären Ventilmechanismus. Der bei vollem Magen dilatierte Magenfundus soll auf die benachbarte terminale Speiseröhre drücken und so einen gastroösophagealen Reflux verhindern (Blum und Siewert 1976).

Die Flatterklappentheorie wurde aus der Beobachtung heraus, daß der Ösophagus einen abgeflachten Schlauch darstellt, dessen terminales Ende einem positiven Druckgradienten in Richtung Abdomen folgt, aufgestellt. Unter phreno-ösophagealer Membran wird eine bindegewebige Struktur verstanden, die trichterförmig vom terminalen Ösophagus zum Hiatusring zieht. Ein zu tiefer Ansatz dieser Membran

verhindert möglicherweise eine wirksame Sphinkterkontraktion (Bombeck et al 1966). Die Theorie des angio-muskulären Dehnverschlusses beschreibt die Abhängigkeit der gastroösophagealen Verschlussfunktion von der Längsspannung des Ösophagus und einem intakten ösophagealen Muskelgefüge. Wirksame Refluxverhütung soll durch Dehnung der im distalen Ösophagussegment annähernd horizontal verlaufenden Muskelfasern zustande kommen (Stelzner und Lierse 1968). Die Bedeutung der für einen kompetenten gastroösophagealen Verschluss geforderten Einzeltheorien wurde in den letzten Jahren zunehmend geringer. Die Mehrzahl der Autoren geht heute davon aus, daß der UÖS den wichtigsten und vermutlich einzigen refluxverhindernden Mechanismus am gastroösophagealen Übergang repräsentiert.

3. Physiologischer Reflux

Auch bei gesunden Menschen treten intermittierend physiologische gastroösophageale Refluxphasen auf (Edwards 1973). Diese Refluxepisoden werden vor allem postprandial (Kaye 1977), aber auch im Schlaf beobachtet. Ein Zusammenhang zwischen Schlaf-Wach-Rhythmus und gastroösophagealem Reflux scheint insofern zu bestehen, als bei Gesunden der Reflux mit Zunahme der Schlafphase sistiert. Bei Refluxkranken sind die nächtlichen Refluxphasen signifikant gesteigert im Vergleich zu Gesunden (Weiser et al 1982). Eine Abhängigkeit des Refluxvolumens von der Körperlage kann nicht bestätigt werden, da physiologischer Reflux auch im Stehen beobachtet wird (Demeester und Johnson 1976). Das Refluxvolumen wird vielmehr vom Füllungszustand des Magens sowie vom pH-Wert in Cardianähe bestimmt (Fahrländer 1981).

4. Pathologischer Reflux

Den gastroösophagealen Reflux sollte man erst dann als pathologisch klassifizieren, wenn dieser durch eine nachweisbare Insuffizienz des gastroösophagealen Sphinkter verursacht wird. Nachweisbar bedeutet, daß Refluxepisoden, die durch Provokationsversuche wie z.B. Betätigung der Bauchpresse gehäuft auslösbar sind, mehr als nur einmal mit Hilfe bestimmter Untersuchungsmethoden diagnostiziert werden können (Blum und Siewert 1976). Die Differenzierung zwischen physiologischem und pathologischem Reflux ergibt sich aus Häufung und Verlängerung der Refluxphasen (Wienbeck 1979), dadurch einer Zunahme des Refluxvolumens sowie aus dem gehäuften Auftreten von Reflux während des Schlafens (Weiser et al 1982).

5. Refluxkrankheit

Von der Refluxkrankheit spricht man, wenn durch eine verlängerte Kontaktzeit zwischen Ösophagusschleimhaut und Refluxat die Schleimhaut so geschädigt wird, daß sie Anlaß zu Beschwerden gibt (Blum und Siewert 1976). Morphologische Veränderungen sind zu diesem Zeitpunkt der Erkrankung nicht nachweisbar (Rösch 1982). Die Kontaktzeit hängt zum einen von der Frequenz der Refluxphasen und der Dauer der Einzelepisoden ab, zum anderen von der Selbstreinigungsfähigkeit des Ösophagus durch Sekundärperistaltik (Corraziari et al 1978). Die Selbstreinigungsfähigkeit der Speiseröhre kann durch primäre Motilitätsstörungen, wie sie z.B. durch Sklerodermie verursacht werden, beeinträchtigt sein. Aber auch durch den gastroösophagealen Reflux kann über eine Schleimhautschädigung die Fähigkeit zur Säureclearance geschwächt werden (Stanciu und Bennett 1974).

Zusätzlich kann eine veränderte Magenentleerung bei antroduodenalen Motilitätsstörungen eine Rolle spielen (Holloway et al 1981). Nach einer Untersuchung von Behar und Ramsey 1978 war bei Refluxpatienten die antrale Kontraktionskraft gemindert. Neben der verlängerten Verweildauer des Refluxats ist die chemische Zusammensetzung von Bedeutung. Gallensäuren, die aufgrund von duodenogastralem Reflux im Magen gefunden werden können, schädigen die Ösophagusmucosa stärker als Salzsäure und Pepsin allein (Safaie-Shirazi et al 1975).

6. Refluxösophagitis

Treten zusätzlich zur Symptomatik morphologische Veränderungen der Ösophagusmucosa, entsteht die Refluxösophagitis mit endoskopisch nachweisbaren Epithelläsionen (Rösch 1982).

7. Symptomatik

Nach Blum und Siewert (1976) ist das Leitsymptom der Refluxkrankheit der epigastrische Schmerz, den 58% der von ihnen untersuchten Refluxpatienten angaben. Sodbrennen, sowohl epigastrisch als auch retrosternal auftretend, wird als häufigstes Symptom von Weihrauch (1980) genannt. Diese brennenden Schmerzen können der Symptomatik einer Angina pectoris bezüglich Schmerzausstrahlung nach kranial bis hin zum Mastoid und Schmerzcharakter täuschend ähneln. Zusätzlich wird im Rahmen der Refluxkrankheit typischerweise über Regurgitation, definiert als das Hochlaufen von Refluxat bis in den Mund, geklagt (De-meester und Johnson 1976). Im Zusammenhang mit nächtlichen Regurgitationsphasen kann es durch Aspiration zu pulmonaler Symptomatik kommen, wobei die den Respirationstrakt betreffenden Symptome von milden Hustenattacken bis zur Aspirationspneumonie und zum

Lungenabszess reichen können (Bartlett 1974). So muß bei chronischem nächtlichen Husten, bei rekurrierenden Pneumonien sowie bei nicht saison-bedingtem Asthma bronchiale die möglich Aspiration von gastro-ösophagealem Refluxat ausgeschlossen werden (Holloway et al 1981). Von vielen Patienten wird berichtet, daß durch verschiedene Faktoren Schmerzen ausgelöst bzw. verstärkt werden. Von besonderer Bedeutung sind dabei das Auftreten von Beschwerden im Liegen oder beim Bücken und die Intensivierung der Beschwerden durch voluminöse Mahlzeiten, Alkohol, Kaffee, Süßigkeiten, Rauchen und Stress (Castell 1975).

Zu den eher atypischen Nebensymptomen der Refluxösophagitis werden postprandiales Völlegefühl, Aufstoßen von Luft (Demeester und Johnson 1976) sowie Nausea und Singultus (Blum und Siewert 1976) gerechnet. Hinweise auf Komplikationen einer Refluxösophagitis im Sinne einer peptischen Struktur kann vor allem eine rasch zunehmende Dysphagie geben (Blum und Siewert 1976). Beim Zusammentreffen einer dysphagischen Schmerzkomponente mit Husten muß wieder an die bereits beschriebene Aspirationsgefahr gedacht werden (Heitmann 1977). Rezipidierende Dysphagie mit jeweils plötzlich einsetzenden intensiven retrosternalen Schmerzen kennzeichnet den idiopathischen diffusen Ösophagusspasmus (Heitmann 1977), der im Rahmen einer Refluxösophagitis auftreten kann, jedoch ansonsten ein eigenes Krankheitsbild darstellt (Heitmann 1976). Als weitere Anzeichen für begleitende Komplikationen können Hämatemesis, Melaena und Blutbildveränderungen, wie sie zu einer Eisenmangelanämie passen, durch Sickerblutungen aus Ösophaguserosionen bzw. Ulcera gewertet werden (Witte 1978). Abschließend zu den Ausführungen über die bei Refluxösophagitis auftretende Symptomatik muß erwähnt werden, daß der Schweregrad der Ösophagitis nicht unbedingt mit der Ausprägung des Beschwerdebildes korreliert (Strawn et al 1979).

8. Diagnostische Möglichkeiten

In der Refluxdiagnostik unterscheidet man mehrere Funktionsteste, die verschiedene Intentionen verfolgen. Zum einen ist es möglich, gastro-ösophagealen Reflux direkt nachzuweisen oder die Möglichkeit von Reflux aufzuzeigen. Ferner versucht man, Refluxfolgen zu bestätigen, und schließlich kann die durch Refluxkrankheit gestörte Selbstreinigungsfähigkeit des Ösophagus gemessen werden.

8.1 Direkter Refluxnachweis

Die für den direkten Refluxnachweis bisher gebräuchlichste - weil in den meisten Kliniken durchführbare - Methode ist die Röntgenuntersuchung mit Hilfe des sog. Ösophagusbreischlucks. Meist wird die Untersuchung in Horizontal- und Kopftieflage durchgeführt. In beiden Positionen werden verschiedene Provokationsmanöver veranlaßt (Müller-Methode, Valsalva-Methode, Bauchdeckenkompression), um einen abdomino-thorakalen Druckgradienten aufzubauen bzw. zu erhöhen. Bei extremem Druckgefälle kann allerdings auch der kompetente Sphinkter eines Gesunden überwunden und so ein gastroösophagealer Reflux nachgewiesen werden (Caro 1976). Als Kontrastmittel wird Bariumsulfat verwendet. Neben dem pH-neutralen Bariumsulfat werden auch röntgenkinematographische Untersuchungen mit angesäuertem Barium mit einem pH-Wert um 1,7 durchgeführt. Diese Untersuchung ist unter die Methoden zur Darstellung der gestörten Clearancefunktion einzuordnen und wird dort noch näher erläutert.

Als weitere Methode des direkten Refluxnachweises gilt die pH-Metrie. Intraösophageal wird mit Hilfe einer Sonde der aktuelle pH-Wert 5 cm oberhalb des manometrisch lokalisierten UÖS gemessen. Man unterscheidet zwei verschiedene pH-Metrieverfahren, nämlich die Kurzzeit- und die 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie.

Während die Kurzzeit-pH-Metrie sich als relativ unzuverlässig herausgestellt hat, gilt die 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie als aussagekräftigstes Diagnostikum in der gastroösophagealen Refluxdiagnostik (Wienbeck 1979).

Bei der Kurzzeituntersuchung wird der pH-Wert im Ösophagus vor und nach Instillation von 0,1 n Salzsäure im Magen sowohl spontan als auch nach diversen Provokationsmanövern registriert. Mit Hilfe der Langzeit-pH-Metrie wird kontinuierlich über 24 Stunden der intraösophageale pH-Wert gemessen und über einen vom Patienten während des Untersuchungszeitraums mitgeführten Recorders laufend aufgezeichnet. Der Proband wird angehalten, jede Mahlzeit, jedes Schmerzeignis, jede Lageveränderung genau schriftlich zu fixieren (De-meester et al 1980). So kann das Absinken des pH-Wertes unter physiologischen Bedingungen abhängig von bestimmten refluxauslösenden Faktoren sichtbar gemacht und dokumentiert werden. Als kritischer Wert gilt ein pH-Wert von 4 (Wienbeck 1979). Normale Probanden haben nur gelegentlich einen erniedrigten pH im distalen Ösophagus, bei Patienten mit Reflux hingegen können häufigere und längere Episoden registriert werden.

8.2 Nachweis von potentielltem Reflux

Mit Hilfe der sog. Durchzugsmanometrie kann die Lage des UÖS bestimmt und der Tonus des UÖS quantitativ ermittelt werden. Ein Katheter mit vier seitlichen Öffnungen auf gleicher Höhe wird kontinuierlich während einer expiratorischen Apnoephase aus dem Magen in den tubulären Ösophagus zurückgezogen. Dabei wird fortlaufend der auf den Katheter einwirkende Druck registriert (Siewert et al 1976). Eine Erniedrigung des Tonus des UÖS kann jedoch nicht, wie man zunächst hoffte, mit dem Vorliegen einer Refluxkrankheit gleichgesetzt werden, da die Überlappung in den Druckwerten von Gesunden und Kranken zu groß ist (Wienbeck 1979). Man kann dennoch aus einer Druckerniedrigung im UÖS auf potentielles Auftreten von gastroösophagealen Reflux schließen.

8.3 Nachweis von Refluxfolgen

Endoskopisch und histologisch können morphologische Veränderungen der Ösophagusschleimhaut im Sinne einer Refluxösophagitis bestätigt werden. Mit Fiberendoskopen wird der Ösophagus inspiziert. Als pathologisch gewertet werden Erytheme, Erosionen, Ulcera und Stenosen, als beweisend gelten nur Schleimhautdefekte, jedoch keine Rötungen (Leu et al 1978). Zur Gewinnung von Material für die histologische Untersuchung führt man Zangen- oder Saugbiopsien durch. Während man mit der Zange unter Sicht biopsieren kann, erfolgen Saugbiopsien nach vorausgehender Inspektion und Zielmarkierung von außen blind. Bei dem Biopsiematerial muß auf Miterfassung der Lamina propria geachtet werden, da nur die leucozytäre Infiltration der Lamina propria als sicheres Entzündungskriterium anerkannt ist (Blum und Siewert 1976). Wenn es im Rahmen einer Refluxösophagitis bereits zu Ulcera oder Stenosen gekommen ist, kann die Diagnose auch röntgenologisch gestellt werden.

8.4 Nachweis der gestörten Clearancefunktion und der erhöhten Säureempfindlichkeit

Donner et al entwickelten 1966 den sog. sauren Bariumschluck. Anstelle des pH-neutralen Bariumsulfats verwandten sie angesäuertes Barium und verfolgten dessen Ösophaguspassage mittels Röntgenkine-matographie. Sie führten diese Methode in der Absicht durch, durch saures Kontrastmittel ein ähnliches pH-Milieu wie beim ösophagealen Reflux im Ösophagus zu erzeugen und damit die bei Refluxkranken gesteigerte Säureempfindlichkeit der Speiseröhre zu beweisen. Bei Refluxkranken kommt es nach Gabe von saurem Barium zu segmentalen, spastischen Kontraktionen im distalen Ösophagus als Ausdruck der gestörten Clearancefunktion. Auch manometrisch lassen sich mit Hilfe der sog. Mehrpunktmanometrie Kontraktionsstörungen nachweisen. Mit

drei kontinuierlich perfundierten Kathetern werden an drei verschiedenen Stellen des Ösophagus Druckmessungen vorgenommen (Siewert et al 1976). Anhand der Kontraktionsamplituden und der Fortleitung von Kontraktionen in der Speiseröhre läßt sich eine Aussage darüber machen, wie effektiv der Inhalt der Speiseröhre weiterbefördert wird. Eine Abschwächung der Kontraktionsamplituden und damit der Kontraktions- und Propulsivkraft findet sich vor allem bei Kollagenosen, insbesondere bei der Sklerodermie, und bei schweren Refluxösophagiden (Wienbeck 1979).

In einem weiteren Test zur Messung der Säureclearance werden die Schluckakte gezählt, die zur Reinigung der Speiseröhre von einem dort instillierten Salzsäurebolus nötig sind. Wie bei der pH-Metrie wird 5cm oberhalb des manometrisch lokalisiertem UÖS eine pH-Sonde platziert, und es werden nun die Schluckakte gezählt, bis der intraösophageale pH-Wert auf über 6 gestiegen ist (Booth et al 1968). Bei Refluxkranken ist, wie auch bei Sklerodermiepatienten, die Anzahl der Schluckakte deutlich erhöht (Clark et al 1976).

Die bei Refluxkranken erhöhte Säureempfindlichkeit kann auch mit Hilfe des Säureperfusionstests, des sog. Bernstein-Tests, nachgewiesen werden. Der Ösophagus wird alternierend mit Kochsalzlösung und 0,1n Salzsäure perfundiert. Bei Refluxpatienten werden durch Spülung mit Salzsäure refluxtypische Beschwerden ausgelöst, jedoch kann auch bei Angina-pectoris-Patienten dieser Test ein positives Resultat bringen. Trotz gleichzeitiger EKG-Registrierung ist es nicht immer möglich, als Ursache der Schmerzen die Refluxösophagitis von der koronaren Herzerkrankung zu differenzieren (Rosenthal und Cooper 1977).

9. Differentialdiagnose

Eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der gastroösophagealen Refluxkrankheit - bezüglich ihrer Symptomatik mit im Vordergrund stehenden retrosternalen Schmerzen oder Brennen - ist die koronare Herzerkrankung (Rosenthal und Cooper 1977).

Bei atypischer Angina pectoris, d.h. nicht belastungsabhängigem Auftreten der Beschwerden bzw. bei Angina pectoris ohne koronarangiographisch nachweisbare Veränderungen an den Koronararterien, sollte immer an den Ösophagus als Schmerzquelle gedacht werden. Die Diagnosefindung kann erhebliche Probleme mit sich bringen, da z.B. die Säureclearance des Ösophagus auch bei Angina-pectoris-Kranken pathologisch vermindert ist (Kappeler et al 1976).

Weitere Erkrankungen, die die Symptome des Refluxes simulieren können, sind das Ulcus duodeni und das Ulcus ventriculi, die Pylorusstenose und die Pankreatitis (Clark et al 1976).

Bei der ausgeprägten Refluxkrankheit mit beginnender Stenosierung des Ösophaguslumens und dysphagischen Beschwerden muß differentialdiagnostisch an das Ösophaguscarcinom, die Achalasie und an Ösophagusdivertikel gedacht werden (Ottinger 1974). Gastroösophagealer Reflux kann natürlich auch gemeinsam mit anderen Erkrankungen wie Ulcus duodeni, Cholelithiasis, Kollagenosen, insbesondere Sklerodermie, und Asthma auftreten (Demeester und Johnson 1976).

Ausgehend von einer bereits endoskopisch bestätigten Ösophagitis, müssen in die differentialdiagnostischen Überlegungen andere Ursachen als der gastroösophageale Reflux miteinbezogen werden. Battle et al (1972) behaupten, daß eine Ösophagitis ohne Reflux so gut wie unbekannt sei.

Andere, allerdings seltene Ursachen für eine Ösophagitis können jedoch z.B. Candidainfektionen, hauptsächlich, aber nicht nur bei immunsuppressiv behandelten Patienten sein (Fahrländer 1981). Selten kommen auch medikamentös ausgelöste Ösophagiden vor, wie sie von Barrison

et al (1980) für Emepromiumbromid und von Collins et al (1979) nach Gabe von Antibiotika beschrieben wurden. Schließlich können sich auch ein Morbus Crohn oder eine Tuberkulose in seltenen Fällen im Ösophagus manifestieren (Martini und Wienbeck 1979).

10. Prognose

Wichtigste Komplikation im Rahmen einer Refluxösophagitis stellt die peptische Ösophagusstenose dar. Durch chronische Einwirkung von peptischem Sekret kommt es zur Lichtungseinengung der Speiseröhre am Übergang von Zylinder - zu Plattenepithel (Wienbeck et al 1976).

Die zunehmende Schwierigkeit für den Patienten, feste Nahrung zu sich nehmen zu können, da dies mit erheblicher Dysphagie verbunden ist, führt zu progredienter Gewichtsabnahme bis hin zur Kachexie.

Da Ösophagusstenosen nur selten in Höhe der anatomischen Cardia sitzen, sondern in der Regel weiter oralwärts lokalisiert sind, treten sie meist in Verbindung mit dem sog. Endobrachyösophagus auf. Unter Endobrachyösophagus versteht man das Vorkommen von Zylinderepithel unterschiedlichen Differenzierungsgrades in funktionell zur Speiseröhre gehörenden Abschnitten, das direkt an Magenschleimhaut anschließt (Wienbeck et al 1976). Trotz der noch uneinheitlichen Meinungen über die Pathogenese des Endobrachyösophagus kann man davon ausgehen, daß eine chronische Entzündung die Schleimhautmetaplasie im Ösophagus verursacht (Mossberg 1966).

Die besondere prognostische Bedeutung des Endobrachyösophagus liegt in der Irreversibilität dieser Veränderung, die wegen des Risikos einer malignen Entartung, das auf ca. 8-10% geschätzt wird (Rosetti et al 1974), durch häufige endoskopische Kontrollen überwacht werden muß, und in der möglichen Ulceration im Bereich des Zylinderepithels. Dies sog. "Barret-Ulcus" neigt zu Blutung und Perforation (Savary und Miller 1976).

Neben Strukturveränderungen kann es auch zum sog. sekundären Brachyösophagus kommen, einer narbigen Längsschrumpfung der Speiseröhre mit intrathorakaler Verlagerung der Cardia, was vor allem bei präoperativen Überlegungen berücksichtigt werden muß.

Auf Aspirationskomplikationen bei gastroösophagealem Reflux wurde bereits im Abschnitt über die Symptomatik hingewiesen.

III. METHODIK UND PATIENTEN

1. Beschreibung der Untersuchungsmethoden

1.1 Magensäuresekreptionsanalyse

Dem sitzenden Patienten wird, wenn möglich nasal, ansonsten oral, eine Magensonde bis zum tiefsten Punkt des Magens eingeführt. Die Kontrolle der richtigen Sondenlage erfolgt röntgenologisch. Der Patient soll sich nun bequem auf die linke Seite oder auf den Rücken legen. Mittels einer Spritze wird von Hand zunächst der Magen leerge-saugt und das Nüchternsekret zur makroskopischen Beurteilung in einen Erlenmeyerkolben gegeben und dann verworfen. Für die Bestimmung der spontanen Basissekretion werden durch kontinuierliche Aspiration vier 15-Minuten-Portionen gewonnen und in jeweils einen Glaskolben gefüllt. Danach wird die Sekretion nach Gabe eines Stimulans (Gastrodiagnost^R von der Firma Merck) geprüft. Man injiziert subcutan oder intramuskulär 6 µg/kg Körpergewicht Pentagastrin, aspiriert weiterhin kontinuierlich den Magensaft über eine Stude in vier 15-Minuten-Portionen. Jede einzelne Portion wird in einem eigenen Glaskolben aufbewahrt.

Es folgt nun die laborchemische Auswertung.

Das Volumen des Sekretes wird im Meßzylinder ermittelt, die Säurekonzentration durch Titration des Magensaftes mit 0,1 N Natronlauge bis zum Neutralpunkt gemessen. Aus dem Verbrauch der 0,1 N NaOH wird, bezogen auf die Menge des Magensaftes, die Säurekonzentration errechnet. Aus der Säurekonzentration und dem gemessenen Magensaftvolumen kann die sezernierte Säuremenge errechnet werden.

Formeln:

$$\text{Säurekonzentration} = x \cdot 10 \text{ mmol H}^+/\text{l}$$

x = Verbrauchte ml 0,1 N NaOH bei Titration von 10,0 l Magensaft.

$$\frac{\text{Säuremenge}}{\text{V} \cdot \text{c}} = \frac{\text{mmol H}^+ / 15 \text{ min}}{1.000}$$

V = Volumen der Magensaftportion in ml

c = Säurekonzentration in mmol/H⁺/l

Als Normalwerte für die Basissekretion werden angegeben für Männer 2-3 mmol/h, für Frauen 1-2 mmol/h. Für die Säuresekretion nach Stimulation liegt der Normalbereich bei 11-40 mmol/h für Männer und bei 8-33 mmol/h für Frauen.

Werte, die oberhalb des Normalbereiches liegen, entsprechen einer hyperaziden Sekretionslage, Werte draunter einer hypaziden bzw. für Werte gleich Null einer anaziden Sekretionslage.

1.2 Nuklearmedizinische Magenentleerungsstudie

Der Patient erhält eine standardisierte Testmahlzeit aus 400 ml Hafer-schleim von eben noch trinkbarer Viskosität.

In die Testmahlzeit sind 20 MBq 99m-Tc-DTPA gemischt. 30 bis 40 Minuten lang sitzt der Patient mit dem Rücken zur Gammakamera, die 6-Sekunden-Teilbilder registriert. Die Impulse werden auf Magnetband gespeichert. Aus der über den elektronisch markierten ROI gemessenen Aktivität werden sog. Zeit-Aktivitäts-Kurven über Magen, Duodenum und Jejunum erstellt (siehe Abbildung 1).

An einem Normalkollektiv wurde ermittelt, daß die Aktivität im Magen nach im Mittel 13,4+/-2,4 Minuten nur noch 50% der Gesamtaktivität beträgt (Leisner 1980). Werte über 20 Minuten für den 50%igen Aktivitätsabfall sind als pathologisch anzusehen. Nach 30 Minuten sollten bei Normalpersonen weniger als 25% der Aktivität retiniert werden (Leisner 1980). Bei höheren Prozentzahlen muß die Retention als pathologisch angesehen werden.

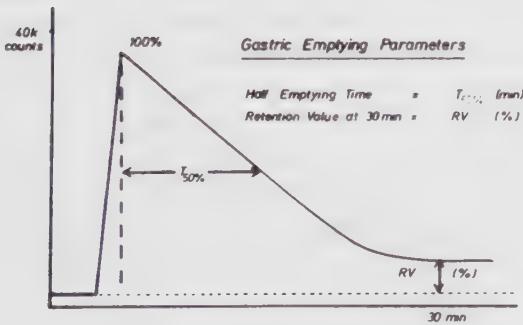
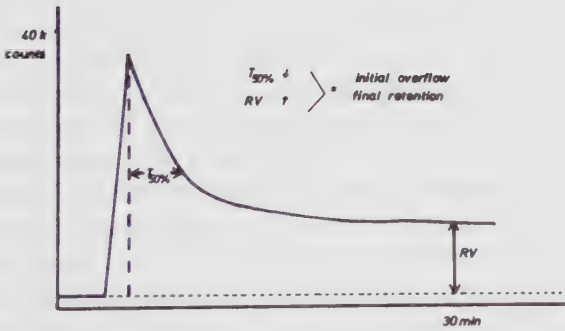
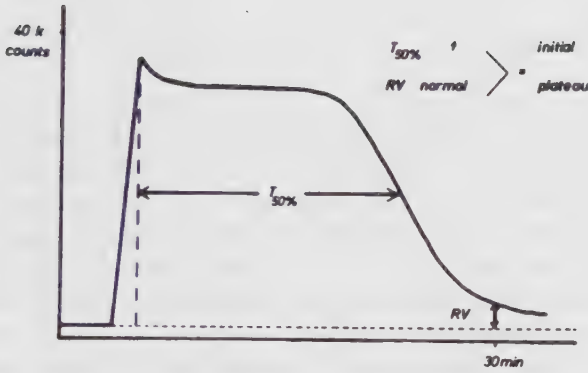


Abbildung 1: Zeit-Aktivitätskurven bei verzögerter (oben), beschleunigter (Mitte) und normaler (unten) Magenentleerung

1.3 Röntgenuntersuchung

Die Untersuchung wird auf einem Kipptisch durchgeführt, der mit einem Bildverstärker ausgerüstet ist. Zunächst befindet sich der Patient in Bauchlage, wobei seine linke Körperseite etwas angehoben wird. Er wird aufgefordert, Kontrastmittel, bestehend aus mikronisiertem Bariumsulfat, zu trinken und einen Schluck nach dem anderen zu nehmen. Jeder Schluck wird unter Durchleuchtung bis zur Ankunft der peristaltischen Welle an der Cardia verfolgt. Passage des Kontrastmittelbolus, Faltenverlauf, Konturen, Weite und Verlauf des Ösophagus werden beobachtet und protokolliert. Veränderungen, die von der Norm abweichen, werden mit Hilfe von Zielaufnahmen dokumentiert.

Nach Überprüfung der Passagefunktion wird nun die Cardiaregion dargestellt und mit Hilfe eines Valsalva-Manövers (Versuch, gegen die geschlossene Glottis einzuatmen), eines Müller-Manövers (Versuch, gegen die geschlossene Glottis auszuatmen) und einer Bauchdeckenkompression, wodurch Druckgefälle zwischen Abdomen und Thorax erzeugt wird, geprüft, ob ein gastroösophagealer Reflux ausgeöst werden kann. Nach der Untersuchung in Bauchlage wird die Refluxprüfung wiederholt in 20° Kopftieflage. Eventuell wird, abhängig von dem beobachteten Reflux, auch noch im Stehen einschließlich der Provokationsmanöver geröntgt. Falls Reflux nur in Kopftieflage auftritt, gilt er als leichter Reflux. Wiederholter Reflux in Horizontallage oder sogar im Stehen wird als schwer bewertet.

1.4 Manometrie

Im Rahmen der manometrischen Untersuchung wird eine Vier-Punkt-Manometrie und eine Durchzugsmanometrie durchgeführt. Der Patient sollte seit mindestens 6 Stunden nüchtern sein und genauso lange nicht geraucht haben.

1.4.1 Vier-Punkt-Manometrie

Eine Vier-Punkt-Sonde von der Fa. Pharmaseal, bestehend aus vier zusammengebündelten Einzelkathetern, deren distale Öffnungen verschlossen sind, und die jeweils eine seitliche Öffnung von einem Millimeter Durchmesser haben, die untereinander zwischen 2.5 und 5cm voneinander entfernt sind, wird nach Rachenanästhesie mit Xylocain dem sitzenden Patienten nasal bis in den Magen (bis zur 60-cm-Marke auf der Sonde) eingeführt. Der Patient kann die Sonde mit Wasser schlucken. Nach dem Schlucken der Sonde legt sich der Patient flach auf den Rücken. Er soll während der Untersuchung nicht sprechen, würgen oder husten, und nur auf Aufforderung schlucken. Die mit Aqua dest. mit einem Flow von 2 ml/min kontinuierlich perfundierte Sonde wird an Druckwandler (Statham) angeschlossen. Die über die Katheter übertragenen, an vier verschiedenen Stellen gleichzeitig gemessenen Drücke werden von einem Registriergerät fortlaufend mitgeschrieben. Als Registrierpapier dient das Millimeterpapier eines EKG-Schreibers. Ein cm Höhe auf dem Papier entspricht 20 mmHg. Gleichzeitig werden Atmung und Kinnbewegungen registriert. Nun wird die zunächst im Magenfundus lokalisierte Sondenspitze schrittweise um jeweils 3 bis 4 cm zurückgezogen. Bei jedem Abschnitt läßt man den Patienten mindestens fünfmal Speichel schlucken, gelegentlich auch einen Schluck Wasser, wodurch allerdings die Druckkurve etwas höher wird. Außerdem wird bei jedem Zwischenstop durch manuellen Druck auf den Magen eine intraabdominelle Druckerhöhung zur Refluxprovokation ausgeübt. Dabei ist eine gute Kooperation des Patienten Voraussetzung; er darf nicht gegen diesen Druck pressen. Diese Untersuchungsschritte führt man durch bis zu einer Entfernung des aboralen Sondenendes zur Nase von ca. 20 cm. Die Abbildung 2 zeigt einen Vier-Punkt-manometrischen Normalbefund.

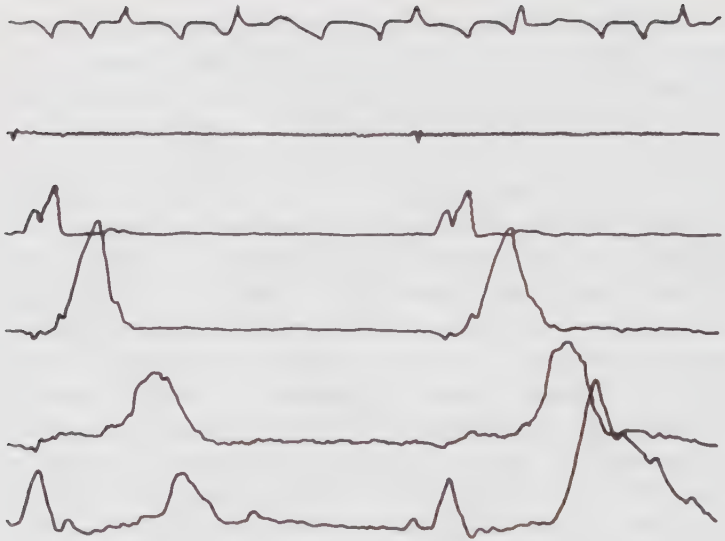


Abbildung 2: Normalbefund einer Vier-Punkt-Manometrie

Mit Abschalten der Apparatur und dem Herausziehen der Sonde ist der erste Teil der manometrischen Untersuchung beendet.

Als Normalbefunde gelten, daß zum einen der durch Bauchkompression erhöhte intragastrale Druck zu einer überschießenden Drucksteigerung im UÖS führt, ohne daß eine Druckänderung im distalen Ösophagus nachweisbar ist, und zum zweiten der UÖS in Koordination zur propulsiv ablaufenden Peristaltik des tubulären Ösophagus bis auf den Fundusdruck erschlaffen muß (Siewert et al 1976).

1.4.2 Durchzugsmanometrie

Die Apparatur wird insofern umgebaut, als die Perfusorpumpe auf einen kontinuierlichen Flow von 5 ml/min und das Registriergerät auf den Maßstab $1 \text{ cm} \hat{=} 10 \text{ mmHg}$ umgestellt wird. Außerdem muß nun die Sonde gewechselt werden. Es handelt sich um eine Sonde, deren aborales Ende verschlossen ist und die auf einer Höhe von 10 cm oberhalb des blinden Endes vier seitliche Öffnungen von je 1 mm Durchmesser besitzt.

Die Sonde wird in gleicher Weise wie bei der Mehrpunktmanometrie eingeführt, ebenfalls an einen Statham-Druckwandler und einen Perfusor angeschlossen und mit einem Registriergerät verbunden. Zunächst wird durch schrittweises Zurückziehen der Sonde der UÖS lokalisiert und dann die Sondenspitze wieder 3 bis 4 cm weit in den Magenfundus vorgeschoben.

Nach tiefer Inspiration wird bei expiratorischem Atemstillstand die Sonde mit Hilfe eines Elektromotors mit einer Geschwindigkeit von 5mm/sec aus dem Magenfundus in den tubulären Ösophagus zurückgezogen. Im Abstand von jeweils 2 bis 3 Minuten wird dieser Untersuchungsvorgang mindestens fünfmal wiederholt. Als Normwerte für den Tonus des UÖS gelten $13.13 \pm 3.03 \text{ mmHg}$.

Die Abbildung 3 zeigt ein Durchzug-manometrisch gewonnenenes Druckprofil bei einer Normalperson.

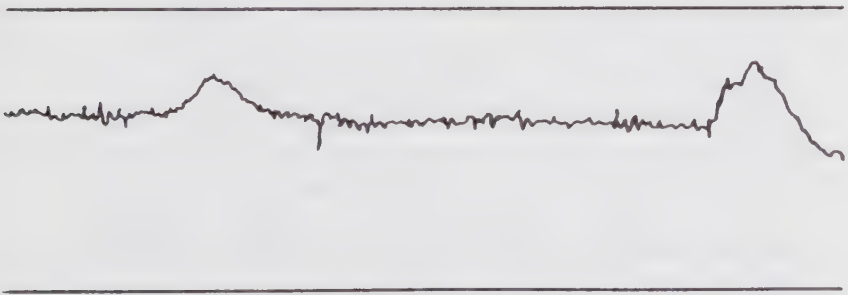


Abbildung 3: Normales Druckprofil bei Durchzugsmanometrie

Nach mehrmaliger Erfassung von Ruhedruckprofilen wird nun, wenn keine Kontraindikationen seitens des Patienten vorliegen, der UÖS stimuliert durch intravenöse Injektion von 0,6 µg Pentagastrin pro kg Körpergewicht. Nach dieser Stimulation werden jeweils nach 1, 3, 6, 10 und 15 Minuten Druckprofile registriert. Wenn der gastroösophageale Verschlußmechanismus suffizient arbeitet, sollte eine Druckerhöhung um wenigstens 20 mmHg erfolgen (Siewert et al 1974).

Kontraindikationen für eine Pentagastrin-Stimulation sind manifeste Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, Pneumonie, Allergie, arterielle Hypotonie mit systolischen Werten unter 100 mmHg.

Alle manometrischen Untersuchungen wurden in der Chirurgischen Klinik (Leiter: Prof. Dr. Heberer) im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

1.5 Endoskopie und Histologie

Die endoskopische Untersuchung des Ösophagus erfolgt im Rahmen einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit dem GIF-Q-Endoskop der Firma Olympus. Nach Prämediation mit 0,5 mg Atropin und 10 mg Psyquil i.m. 30 Minuten und 10 mg Valium i.v. unmittelbar vor Untersuchungsbeginn sowie Rachenanästhesie mit Novacain-Spray wird das flexible Glasfaserendoskop dem auf der linken Seite liegenden Patienten eingeführt. Beim Vorschieben des Endoskops wird die Ösophagusschleimhaut nur flüchtig inspiziert. Vom Magen her wird der Cardiabereich durch Inversion betrachtet. Die genaue Inspektion des Ösophagus erfolgt erst beim Zurückziehen des Endoskops, wobei vor allem auf Schleimhautveränderungen und Peristaltikstörungen geachtet wird. Für die Beurteilung von Schleimhautveränderungen gelten die Kriterien von Savary und Miller, die der Tabelle 1 zu entnehmen sind (Weihrauch 1980).

Bei bereits bestehender, mit dem normalen Endoskop nicht überwindbarer Ösophagusstenose kann man, um Aufschluß über die Schleimhautverhältnisse distal der Stenose zu erhalten, versuchen, die endoskopische Untersuchung mit dem Kindergastroskop fortzusetzen. Schleimhautbezirke, die der histologischen Abklärung bedürfen, werden mit Hilfe einer am Endoskop vorbeigeschobenen Zange unter Sicht biopsiert. Fehlen makroskopische Läsionen, werden sowohl aus der Ösophagusvorderwand als auch aus der Hinterwand mehrfach Biopsien entnommen.

STADIUM 0:	normale Schleimhaut
STADIUM 1:	einzelne, nicht konfluierende Schleimhautveränderungen mit Erythem oder Exsudat oder Erosionen
STADIUM 2:	konfluierende, jedoch nicht den gesamten Umfang des Ösophagus einnehmende Schleimhautveränderungen
STADIUM 3:	zirkulär angeordnete Schleimhautläsionen
STADIUM 4:	chronische Schleimhautveränderungen (Ulcus, Striktur, Brachyösophagus)

Tabelle 1: Endoskopische Stadieneinteilung der Refluxösophagitis, modifiziert nach Savary und Miller

Für eine histologische Begutachtung können nur die Gewebeentnahmen Verwendung finden, bei denen Teile der Lamina propria miterfaßt wurden (Blum und Siewert 1976). Als pathologisch im Sinne einer Ösophagitis gewertet wird nur der Nachweis neutro- und/oder eosinophiler Granulocyten innerhalb der Lamina propria. Veränderungen der Schleimhaut, die der sog. hyperregeneratorischen Ösophagopathie mit Verdickung der Basalzellzone und der Verlängerung der Stromapapillen entsprechen, bleiben unberücksichtigt.

1.6 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie

Für die Durchführung dieser Untersuchung wird der Patient stationär aufgenommen. Er darf ab einem Zeitpunkt von sechs Stunden vor Untersuchungsbeginn bis zum Abschluß der Untersuchung keine Antacida einnehmen, keinen Kaffee trinken, nicht rauchen, und keine Speisen zu sich nehmen, deren pH-Wert unter 5 liegt.

Eine pH-Meßsonde der Firma Ingold wird dem sitzenden Patienten nasal eingeführt, 5 cm oberhalb des vorher mit Hilfe der Durchzugsmanometrie lokalisierten UÖS platziert und an der Nase fixiert. Das externe Sondenende wird an einen mit einer Schleppantenne versehenen Sender angeschlossen, der mit einem Akku verbunden ist. Diese beiden Geräte (Sender und Akku) trägt der Patient nun für den Untersuchungszeitraum in einer Umhängetasche mit sich herum.

Die von der Sonde gemessenen und von einem Receiver verstärkten pH-Werte werden von einem Empfangsgerät der Firma Linseis aus der Serie 2000 aufgezeichnet. Das Empfangsgerät steht auf der Station, die der Patient nun 24 Stunden nicht verlassen darf, da die Reichweite des Senders nicht über den Stationsbereich hinausgeht. Mit einer Schreibgeschwindigkeit von 20cm/Stunde wird 24 Stunden lang der intraösophageale pH-Wert aufgezeichnet. Der Patient muß ein genaues Protokoll führen über jeden Positionswechsel (Gehen, Stehen, Sitzen, Liegen), jede Nahrungsaufnahme und alle während der Untersuchung auftretenden Beschwerden. Die Abbildung 4 zeigt einen Patienten während der Durchführung einer pH-Metrie zusammen mit den erforderlichen Gerätschaften.

Für die Auswertung von Bedeutung sind die Anzahl der Refluxepisoden, Dauer der einzelnen Refluxphasen in aufrechter oder liegender Position in Minuten, Anzahl der Refluxepisoden, die länger als 5 Minuten dauern sowie die Dauer des längsten Refluxes. Als kritischer Wert gilt ein pH-Wert kleiner als 4.

Die Tabelle 2 zeigt eine Normalwertverteilung nach Wienbeck (1979) an.



Abbildung 4: Patient während der Durchführung einer 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie mit den erforderlichen Gerätschaften

	pH < 4	
	Sitzen	Liegen
% der Zeit	< 6.28	< 1.22
n (Refluxereignisse)	< 49	< 6
Clearance (min/Ereignis)	< 2.04	< 2.86

Tabelle 2: Normalwerte bei der 24-Stunden-pH-Metrie modifiziert nach Wienbeck (1979)

1.7 Ösophagusszintigraphie

Die Ösophagusszintigraphie gliedert sich in zwei Untersuchungsabschnitte. Zunächst wird die Ösophagusclearance gemessen; es folgt die Prüfung des gastroösophagealen Refluxes.

1.7.1 Ösophaguspassage

Der nüchterne Patient wird aufgefordert, sich auf den Rücken zu legen. Um den Bauch wird eine 30 cm breite, aufblasbare Abdominalmanschette angelegt. Über dem Oberkörper wird in 20°RAO eine Gammakamera positioniert. Die Abbildung 5 zeigt eine Positionierung des Patienten zur Ösophagusszintigraphie.

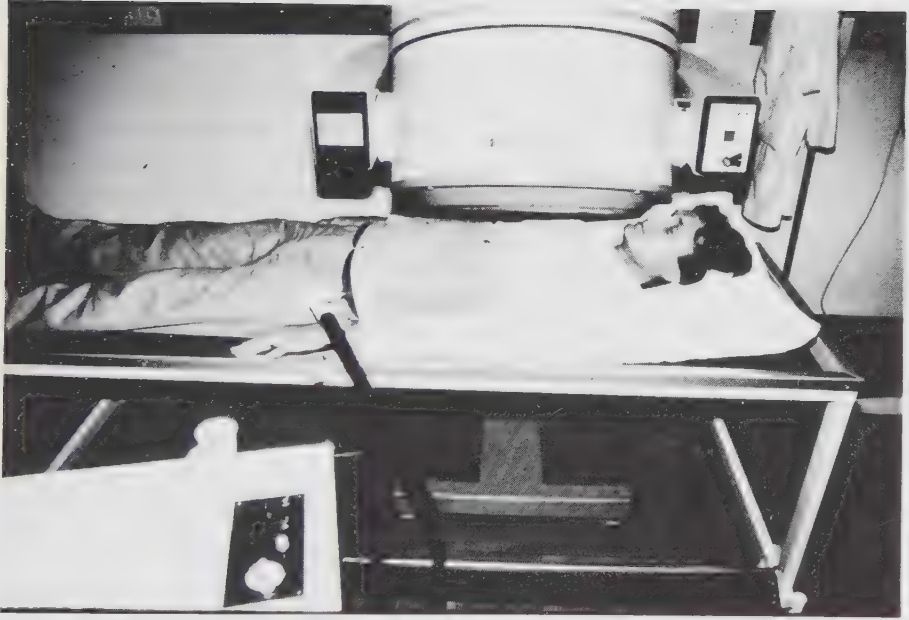


Abbildung 5: Positionierung des Patienten zur kombinierten ÖFS.
Für die Refluxmessung ist bereits die aufblasbare Abdominalmanschette angelegt. Im Vordergrund ist das Gerät zur Druckerzeugung erkennbar.

Nach diesen Vorbereitungen erhält der Patient 15 ml Wasser mit 10MBq ^{99m}Tc -Diäthyltriaminpentaazetat ($\cong$ ^{99m}Tc -DTPA), das er nach Aufforderung auf einmal schluckt. Die Gammakamera registriert nun die Passage des radioaktiven Bolus durch den Ösophagus. Die registrierten Impulse werden in 1-Sekunden-Teilbildern auf Magnetband gespeichert, im allgemeinen über einen Zeitraum von 40 Sekunden, der allerdings beliebig verlängert werden kann. Mit Hilfe einer Region of interest (ROI), die den gesamten Ösophagus umfaßt, wird ein Zeit-Aktivitäts-Histogramm erstellt. Das Kurvenmaximum entspricht dem Meßwert der höchsten gemessenen Aktivität und damit der vollständigen Ösophagusfüllung. Jeder nun folgende Punkt der Kurve - die einzelnen Punkte entsprechen jeweils dem Zeitabschnitt von 1 Sekunde - spiegelt den Aktivitätsabfall über dem Ösophagus wieder und wird als Maß für die prozentuale Entleerung des Ösophagus, bezogen auf das Kurvenmaximum, gewertet. Dies läßt sich in Form einer mathematischen Gleichung wie folgt ausdrücken:

$$C_t = \frac{I_{\max} - I_t}{I_{\max}}$$

C_t = prozentuale Ösophagusentleerung zum Zeitpunkt t

$I_{\max}$ = maximale Impulsrate im Ösophagus

I_t = Impulsrate im Ösophagus zum Zeitpunkt t

Eine spiegelbildlich zum Zeit-Aktivitäts-Histogramm erstellte Kurve stellt die sog. Clearancekurve dar. Auf der Abszisse wird die Zeit in Sekunden aufgetragen, auf der Ordinate der Aktivitätsabfall in Prozent. Ein Beispiel dieser Kurve bei einem gesunden Probanden zeigt Abbildung 6.

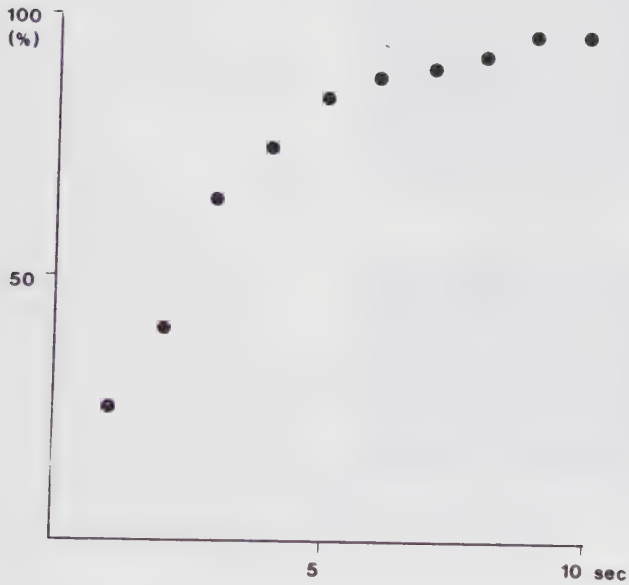


Abbildung 6: Zeit-Aktivitäts-Histogramm einer Ösophagus-Clearance bei einem gesunden Probanden

X-Achse: Zeit in sec.

Y-Achse: Clearance in %

Nach 10 sec. sind 96% der radioaktiven Impulse verschwunden.

Bei Normalpersonen haben nach 10 Sekunden $91 \pm 4.8\%$ der geschluckten Radioaktivität den Ösophagus wieder verlassen (Tolin et al 1979). Als Grenzwert dient ein 10-Sekunden-Clearance-Wert von 80%. Dies entspricht dem am Normalkollektiv ermittelten Mittelwert minus der zweifachen Standardabweichung.

In Abbildung 7 wird die Clearance-Kurve eines Patienten mit einer pathologisch verlangsamten Ösophagusclearance bei normalem Reflux-index wiedergegeben.

1.7.2 Refluxprüfung

Unmittelbar nach Abschluß des ersten Untersuchungsabschnittes trinkt der Patient 300 ml Wasser, das durch Zugabe von 0.1 N Salzsäure auf einen pH-Wert von 1.5 eingestellt ist. Der Ösophagus soll dadurch von eventuell radioaktiven Rückständen freigespült werden.

Über dem Thorax und dem oberen Abdomen wird mit der Gammakamera die Radioaktivitätsverteilung aufgezeichnet. Über einem entsprechenden Areal werden drei ROI gebildet. Eine erfaßt den Bereich des distalen Ösophagus, die zweite den des Magens und die dritte den paraösophagealen Bereich. Die typische Anordnung der ROI gibt Abbildung 8 wieder.

Eine Teilbilddauer, also der Zeitraum, in dem unter konstanten äußeren Bedingungen die Aktivität kontinuierlich gespeichert wird, beträgt 30 Sekunden. Nach jeweils 30 Sekunden wird der intraabdominelle Druck mit Hilfe der anfangs angelegten, aufblasbaren Bauchmanschette stufenweise um 20 mbar bis zu einem Maximalwert von 100 mbar erhöht, entsprechend einer Steigerung des abdomino-thorakalen Druckgradienten um 35-40 mmHg.

Die sog. Nettoimpulse im Ösophagus, die den Impulsen der ROI über dem Ösophagus minus den Impulsen über dem Untergrund, gemessen in der parösophagealen ROI, entsprechen, werden auf die initiale Impulsrate im Magen bezogen und prozentual als Refluxindex angegeben.

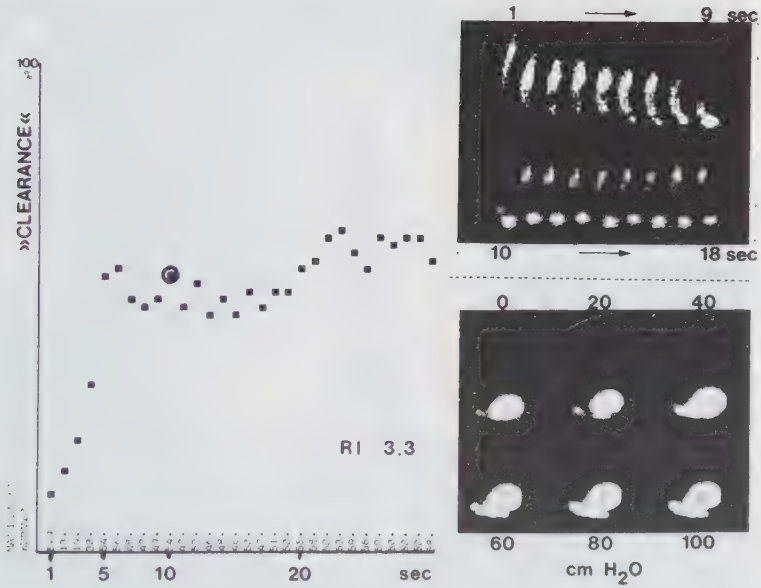


Abbildung 7: Befunddokumentation bei pathologischer Ösophagus-clearance und normalem Refluxindex.

Nach 10 sec. haben nur 56% der Aktivität den Ösophagus verlassen. Die Refluxprüfung fällt normal aus. Der RI beträgt 3,3%.



Abbildung 8: Typische Regions of Interest (ROI) für REfluxmessung (Ösophagus, Untergrund, Magen)

$$R_I = \frac{I_{\ddot{o}} - I_u}{I_m}$$

R_I = prozentualer Refluxindex

$I_{\ddot{o}}$ = Impulse über der Ösophagusregion

I_u = Impulse über der Untergrundregion

I_m = Impulse über der Magenregion

Ab einem Wert über 5% wird der Reflux szintigraphisch sichtbar und gilt als pathologischer Reflux (Leisner et al 1982).

Abbildung 9 zeigt einen pathologischen Reflux bei ebenfalls gestörter Ösophagusclearance. Der Refluxindex beträgt 16%.

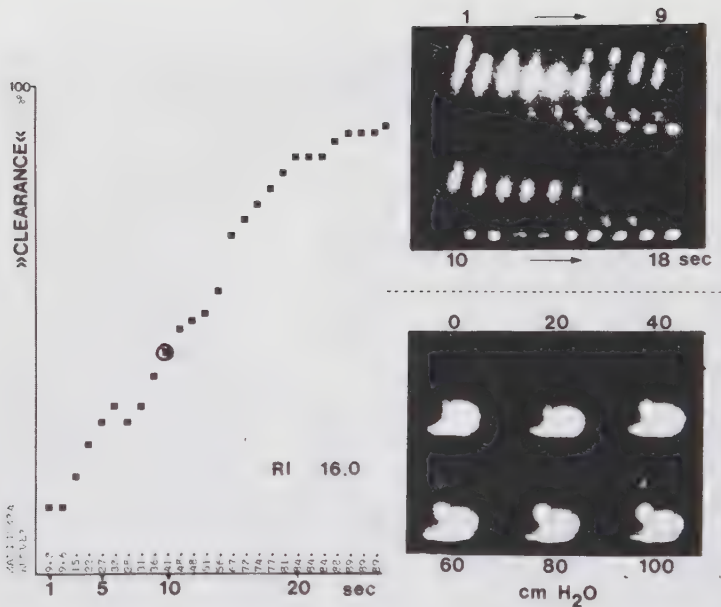


Abbildung 9: Befunddokumentation bei pathol. ÖS-Clearance und pathol. gastroösophagealem Reflux

links: Clearance; 10-sec-Wert: 47%

rechts oben: szintigraph. Darstellung der deutlich verlangsamten Clearance

rechts unten: szintigraph. Darstellung des pathol. gastroösophagealen Refluxes

Der RI beträgt 16%.

2. Patienten

In der Nuklearmedizinischen Abteilung der Universität München wurde bei 248 Patienten aus mehreren Münchner Kliniken - Universitätskliniken und Städtische Häuser - eine gastroösophageale Funktionsszintigraphie durchgeführt. Die Patienten waren überwiesen worden, weil der Verdacht auf eine gastroösophageale Funktionsstörung bestand bzw. die Kompetenz des gastroösophagealen Verschlusses im Rahmen einer postoperativen Nachsorge überprüft werden sollte. Das Patientengut setzte sich zusammen aus 190 männlichen (= 76,6%) und 58 weiblichen (= 23,4%) Patienten. Der jüngste Patient war 14 Jahre alt, der älteste 75 Jahre. Der Mittelwert lag bei 45,5 Jahren. Die Abbildung 10 veranschaulicht die Altersverteilung.

Von den insgesamt 248 Patienten kamen 86 mit der endoskopisch oder radiologisch gesicherten Diagnose eines Ulcus duodeni oder Ulcus ventriculi bzw. sowohl eines Ulcus duodeni als auch eines Ulcus ventriculi. Bei 50 Prozent war eine Hiatushernie diagnostiziert worden. Es handelte sich hierbei um 36 Fälle einer axialen Gleithernie, 8 Fälle einer fixierten axialen Hernie, 4 Fälle einer paraösophagealen Hernie und um 2 Fälle mit einer gemischten, also axialen und paraösophagealen Hernie. Bei 26 Patienten konnte der Verdacht auf ein Ulcus nicht verifiziert werden, es wurde eine Gastritis bzw. Gastroduodenitis diagnostiziert. 21 Patienten hatten radiologisch und/oder endoskopisch bestätigte Ösophagusstenosen - bei einem Patienten ergab der histologische Befund ein Plattenepithelcarcinom - mit zum Teil erheblichen dysphagischen Beschwerden. Ohne sichere Diagnose, aber mit deutlicher Refluxsymptomatik wurden 12 Patienten überwiesen. Ein Patient mit einer koronarangiographisch gesicherten koronaren Herzerkrankung kam zum Ausschluß einer zusätzlichen gastroösophagealen Funktionsstörung. Bei den postoperativ untersuchten Patienten handelte es sich um 26 Patienten mit z.n. selektiver proximaler Vagotomie (SpV) mit oder ohne Pyloroplastik, um 12 Patienten mit z.n. Magenteilresektion

(Billroth I bzw. Billroth II), um 13 Patienten mit Z.n. Antirefluxoperation (Funduplicatio nach Nissen bzw. Gastropexie; in einem Fall Kombination einer Funduplicatio mit einer Gastropexie) sowie um einen Patienten mit Z.n. Abtragung eines Zenker'schen Divertikels.



Abbildung 10: Altersverteilung des untersuchten Patientenguts
Auf der Abszisse ist das Alter der Patienten aufgetragen, auf der Ordinate die Anzahl der Patienten

Aus der Tabelle 3 ist eine Zusammenfassung der einzelnen Diagnosegruppen zu ersehen.

Der größte Teil der Patienten wurde wegen zum Teil ausgeprägter Symptomatik untersucht. 107 Patienten klagten über Refluxbeschwerden wie Sodbrennen, Regurgitation und retrosternale Schmerzen. Hauptbeschwerden bei 99 Patienten waren epigastrische Schmerzen, die z.T. nüchtern, z.T. postprandial auftraten, und Völlegfühl. Ein Patient litt unter starken Durchfällen bei Z.n. Magenresektion nach Billroth II. Dysphagie war Leitsymptom bei 21 Patienten. 20 Patienten, die im Rahmen der postoperativen Nachsorge untersucht wurden, waren beschwerdefrei.

	n	%
Ulcus duodeni bzw. Ulcus ventrikuli	86	34,6
Hiatushernie	50	20,2
Gastritis	26	10,5
Ösophagusstenosen (incl. Ulcus, Carcinom, Diver.)	21	8,5
Refluxbeschwerden	12	4,8
KHK	1	0,4
Postoperativ Untersuchte		
Z.n. SpV mit od. ohne PP	26	10,5
Z.n. Magenresektion	12	4,8
Z.n. Antireflux - OP	13	5,3
Z.n. Divertikelabtr.	1	0,4
	248	100,0
=====		

Tabelle 3: Aufschlüsselung der 248 szintigrafierten Patienten nach
 Diagnosegruppen

3. Übersicht über die durchgeführten Untersuchungen

Alle 248 Patienten unterzogen sich der kombinierten gastroösophagealen Funktionsszintigraphie.

Bei jedem wurde eine Passagemessung sowie eine Refluxprüfung vorgenommen. Zusätzlich wurde bei 164 eine Magenentleerungsstudie abgeschlossen.

Bei 207 Patienten wurde ein Ösophagus-Breischluck vorgenommen. Bei 223 Patienten wurde eine Ösophagogastrroduodenoskopie durchgeführt. Während dieser Untersuchung wurden bei 127 Patienten Biopsien aus der Ösophagusschleimhaut entnommen.

Bei 185 Patienten wurde mit Hilfe einer Magensäuresekreptionsanalyse der Säurestatus des Magens bestimmt. Manometrisch untersucht wurden 63 Patienten.

16 Patienten wurden einer 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie zugeführt.

6 Patienten wurden koronarangiographiert und mittels eines Belastungs-EKG's auf ihre koronare Durchblutungskapazität hin untersucht. Der Tabelle 4 ist eine Übersicht über die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zu entnehmen.

	n	%
Szintigraphie	248	100,0
Endoskopie	223	89,9
Röntgen	207	83,5
Magensäuresekretion	185	74,6
Histologie	127	51,2
Manometrie	61	24,6
Langzeit-pH-Metrie	16	6,5

Tabelle 4: Zusammenstellung der durchgeführten Untersuchungen
(Gesamtzahl = 248)

IV ERGEBNISSE

1. Ergebnisse der kombinierten Ösophagusfunktionsszintigraphie (ÖFS)

Alle 248 Patienten unterzogen sich im Rahmen der ÖFS einer Reflux- und Passagemessung.

Insgesamt mußte bei 142 Patienten ($\hat{=}$ 58%) ein pathologischer Befund erhoben werden. Dabei konnte bei 96 Patienten ($\hat{=}$ 39%) ein pathologischer gastroösophagealer Reflux mit einem Refluxindex über 5% gefunden und bei 89 Patienten ($\hat{=}$ 36%) eine Störung der Ösophaguspassage (Clearancewerte unter 80%) festgestellt werden.

43 Patienten ($\hat{=}$ 17%) aus dem Kollektiv, bei dem ein pathologischer Reflux gemessen wurde sowie aus der Gruppe derer, bei denen eine Passagestörung gefunden wurde, hatten sowohl einen pathologisch erhöhten Refluxindex als auch eine pathologische Ösophagusclearance.

Nur ein pathologischer Refluxindex bei normaler Passage wurde bei 53 Patienten ($\hat{=}$ 21%) gefunden. Nur eine Passagestörung bei normalem gastroösophagealem Reflux fand sich bei 46 Patienten ($\hat{=}$ 18%).

Die Abbildung 1 veranschaulicht die Verteilung der szintigraphisch ermittelten Werte aller Patienten.



Abbildung 1: Verteilung der szintigraphisch ermittelten Werte aller Patienten

Aufgeschlüsselt nach Diagnosen ergibt sich für die einzelnen Diagnosegruppen die der Tabelle 1 zu entnehmende Verteilung der szintigraphischen Resultate.

Die Patienten wurden neben der Gruppierung nach Diagnosen in drei verschiedene Symptomengruppen eingeteilt.

Die erste Gruppe umfaßt die beschwerdefreien Patienten (n=26). Hier ergab die ÖFS in 13 Fällen einen Normalbefund, bei ebenfalls 13 Patienten fand sich jedoch eine szintigraphisch diagnostizierbare Ösophagusfunktionsstörung.

In die zweite Gruppe (n=101) wurden die Patienten eingereiht, die über nicht unbedingt reflux-typische Beschwerden klagten wie z.B. epigastrische Schmerzen und Völlegefühl. Es ergab sich für 55 Patienten ein unauffälliger szintigraphischer Befund, bei 46 Patienten fiel die ÖFS pathologisch aus.

Gruppe 3 (n=121) beinhaltet die Patienten, die über reflux-typische Beschwerden klagten wie Sodbrennen, retrosternale brennende Schmerzen und Regurgitation. Bei 87 Patienten war die Szintigraphie pathologisch; bei 34 Patienten normal.

Tabelle 2 gibt eine Zusammenfassung der Patienten, eingeteilt in drei Gruppen nach Symptomen, wieder - mit Aufschlüsselung der szintigraphischen Resultate bezüglich Reflux bzw. Passage.

	R (+/-P)	P (nur P)	R (+/-P)+P
U.d./U.v. (n=86)	26%	17%	43%
Hiatushernie (n=50)	76%	8%	84%
Gastritis (n=26)	42%	16%	58%
Ösophagusstenosen (n=21)	52%	43%	95%
Refluxbeschwerden (n=12)	42%	25%	67%
Postoperativ:			
Z.n. SpV +/-PP (n=26)	15%	15%	30%
Z.n. Magenresektion (n=12)	50%	8%	58%
Z.n. Antirefluxop. (n=13)	54%	23%	77%

Tabelle 1: Aufschlüsselung der szintigraphischen Ergebnisse nach
 Diagnosegruppen

R (+/-P) = Patienten mit pathologischem Reflux mit oder
 ohne pathologische Passage

P (nur P) = Patienten mit pathologischer Passage bei
 normalem Refluxindex

R (+/-P)+P = alle Patienten mit pathologischem szinti-
 graphischem Befund (R oder P)

	R (+/-P)	P	Gesamt
Gruppe 1: beschwerdefrei	7 (27%)	6 (23%)	13 (<u>50%</u>)
Gruppe 2: Nicht refluxtyp. Beschwerden	33 (33%)	13 (13%)	46 (<u>46%</u>)
Gruppe 3: refluxtypische Beschwerden	63 (52%)	24 (20%)	87 (<u>72%</u>)

Tabelle 2: Zusammenfassende Darstellung der szintigraphischen Ergebnisse am Gesamtpatientengut aufgeteilt nach dem Symptomenbild

R (+/-P) = Patienten mit pathologischem Reflux mit oder ohne pathologische Passage

P = Patienten mit pathologischer Passage bei normalem Reflux

Die Tabellen 3,4 und 5 zeigen auf, wie häufig innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen jeweils bei Beschwerdefreiheit (Tabelle 3), bei nicht refluxtypischer Syptomatik (Tabelle 4) und bei refluxtypischem Beschwerdebild szintigraphisch eine Ösophagusfunktionsstörung diagnostiziert wurde.

	R (+/-P)	P	Gesamt
U.d./U.v. (n=4/86)	1/4	2/4	3/4
Hiatushernie (n=3/50)	1/3	-	1/3
Gastritis (n=2/26)	-	2/2	2/2
Ösophagusstenosen (n=0/21)	-	-	-
Refluxbeschwerden (n=0/12)	-	-	-
Koronare Herzerkrankung (n=0/1)	-	-	-
Postprerativ:			
Z.n. SpV +/-PP (n=4/26)	3/4	1/4	4/4
Z.n. Magen- resektion (n=4/12)	2/4	-	2/4
Z.n. Antireflux- operation (n=3/13)	-	1/3	1/3
Z.n. Divertikel- operation	-	-	-

Tabelle 3: Verteilung der szintigraphischen Ergebnisse bei beschwerdefreien Patienten

R (+/-P) = Patienten mit pathologischem Reflux mit oder ohne pathologische Passage

P = Patienten mit pathologischer Passage bei normalem Reflux

	R (+/-P)	P	Gesamt
U.d./U.v. (n=54/86)	24%	13%	37%
Hiatushernie (n=10/50)	80%	10%	90%
Gastritis (n=14/26)	43%	7%	50%
Ösophagusstenosen (n=0/21)	-	-	-
Refluxbeschwerden (n=0/12)	-	-	-
Koronare Herzerkrankung (n=0/1)	-	-	-
Postoperativ:			
Z.n. SpV +/-PP (n=12/26)	-	17%	17%
Z.n. Magen- resektion (n=6/12)	66%	17%	83%
Z.n. Antireflux- operation (n=3/13)	50%	25%	75%
Z.n. Divertikel- operation (n=0/1)	-	-	-

Tabelle 4: Verteilung der szintigraphischen Ergebnisse bei Patienten mit nicht-refluxtypischen Beschwerden

R (+/-P) = Patienten mit pathologischem Reflux mit oder ohne pathologische Passage

P = Patienten mit pathologischer Passage bei normalem Reflux

	R (+/-P)	P	Gesamt
U.d./U.v. (n=28/86)	36%	14%	50%
Hiatushernie (n=37/50)	86%	14%	100%
Gastritis (n=10/26)	20%	30%	50%
Ösophagusstenosen (n=21/21)	48%	33%	81%
Refluxbeschwerden (n=12/12)	25%	25%	50%
Koronare Herzerkrankung (n=0/1)	-	-	-
Postoperativ:			
Z.n. SpV +/-PP (n=5/26)	20%	20%	40%
Z.n. Magen- resektion (n=2/12)	-	-	-
Z.n. Antireflux- operation (n=6/13)	83%	17%	100%
Z.n. Divertikel- operation (n=0/1)	-	-	-

Tabelle 5: Verteilung der szintigraphischen Ergebnisse bei Patienten mit refluxtypischen Beschwerden

- R (+/-P) : Patienten mit pathologischem Reflux mit oder ohne pathologische Passage
- P : Patienten mit pathologischer Passage bei normalem Reflux

2. Vergleich der Ergebnisse der ÖFS mit den Ergebnissen der anderen Untersuchungsmethoden

2.1 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie

2.1.1 Übereinstimmende Befunde

Bei 13 von 16 Patienten, bei denen neben der kombinierten gastro-ösophagealen Funktionsszintigraphie auch eine 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie durchgeführt wurde, stimmen die Ergebnisse der Refluxprüfung mit denen der pH-Metrie überein.

10 Patienten hatten sowohl szintigraphisch als auch pH-metrisch pathologische Befunde, bei 3 Patienten konnte mit keiner der beiden Methoden ein Reflux nachgewiesen werden. Bei 2 von diesen 3 Patienten konnte allerdings neben der negativen Refluxmessung szintigraphisch eine Passagestörung dargestellt werden. In beiden Fällen erbrachten auch andere Untersuchungsmethoden pathologische Befunde im Sinne einer Ösophagusfunktionsstörung. Darauf wird in der Diskussion V 2.1 näher eingegangen.

Bei einem Patienten erbrachte sowohl die szintigraphische als auch die pH-metrische Untersuchung einen unauffälligen Befund.

Eine tabellarische Übersicht über die übereinstimmenden Ergebnisse ist der Tabelle 6 zu entnehmen.

	pH-Metrie	Szintigraphie	
		R path	P path
pathologisch	10	10	5/10
normal	3	3	1/3

Tabelle 6: Übersicht über die übereinstimmenden Befunde der ÖFS und der 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie (n=13)

R = Refluxmessung

P = Passagemessung

2.1.2 Diskrepante Befunde

In 3 Fällen fielen die Befunde der ÖFS und der pH-Metrie unterschiedlich aus.

Bei einem Patienten mit pathologischem pH-Metrie-Befund ergab zwar die Refluxmessung einen Normalwert (4%), die hochgradig verzögerte Ösophaguspassage (10%) deutete jedoch auf eine ausgeprägte Funktionsstörung des tubulären Ösophagus hin.

Im zweiten Fall war die szintigraphische Untersuchung negativ (RI=4,6%; P=83%), während die pH-Metrie einen gastroösophagealen Reflux bestätigte.

Bei dem dritten Patienten handelte es sich um einen unauffälligen pH-Metrie-Befund bei deutlich pathologischem Refluxindex (20%).

Eine Wertung dieser diskrepanten Befunde wird im Abschnitt III.3.1 vorgenommen.

Die Tabelle 7 gibt eine Aufstellung über die diskrepanten Befunde wieder.

	pH-Metrie	Szintigraphie	
		R	P
Nummer 1	path.	norm.	path.
Nummer 2	path.	norm.	norm.
Nummer 3	norm.	path.	norm.

Tabelle 7: Aufstellung der diskrepanten Befunde von ÖFS und pH-Metrie

2.1.3 Sensitivität der ÖFS ermittelt an der 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie als Referenzverfahren

Die Sensitivität kennzeichnet die Fähigkeit eines Diagnoseverfahrens, alle Kranken aus einem Kollektiv untersuchter Probanden herauszufinden.

Wenn ein Test hochsensitiv sein soll, darf er möglichst wenige falsch negative Befunde liefern.

Für die Berechnung der Sensitivität gilt folgende Formel:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positive Ergebnisse}}{\text{richtig pos.} + \text{falsch neg.}}$$

Im Ermangelung einer Methode, die einen pathologischen gastroösophagealen Reflux sicher diagnostiziert, berechneten wir anhand der Ergebnisse der 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie, die bislang als zuverlässigstes Referenzverfahren bezüglich der Unterscheidung von physiologischem und pathologischem Reflux gilt, die Sensitivität der ÖFS.

2.1.3.1 Sensitivität der ÖFS unter alleiniger Berücksichtigung der Refluxmessung

Bei 10 Patienten wurde sowohl szintigraphisch als pH-metrisch ein gastroösophagealer Reflux ermittelt. Bei den 3 diskrepanten Befunden (siehe Ergebnisteil III 2.1.2) handelte es sich um 2 positive pH-Metrie-Befunde bei negativer szintigraphischer Refluxmessung und 1 positiven Szintigraphiebefund bei unauffälliger pH-Metrie.

Um diese 3 Fälle (siehe Tabelle 7) nun als richtig positiv im Sinne der Szintigraphie oder pH-Metrie einordnen zu können, wurden andere Untersuchungsergebnisse mitberücksichtigt.

Bei Patient Nr. 1 (path. pH-Metrie - norm. Refluxindex) ergab die endoskopische Untersuchung eine Ösophagitis Grad II-III, der histologische Befund bestätigte eine ulcerierende Entzündung. Auch während der Röntgenuntersuchung konnte ein Reflux beobachtet werden; die Manometrie erbrachte ebenfalls eine positive Refluxprovokation. Außerdem konnten manometrisch mehrfach segmentale Kontraktionen gesehen werden. Ausdruck dieser Peristaltikstörung ist eine szintigraphisch bestätigte hochgradige Verzögerung der Ösophaguspassage (10%).

Unter alleiniger Berücksichtigung der Refluxmessung wurde dieser Patient als pH-metrisch richtig positiv und szintigraphisch falsch negativ klassifiziert.

Bei Patient Nr. 2 (path. Ph-Metrie - norm. Refluxindex) wurde endoskopisch eine Ösophagitis Grad I diagnostiziert. Aufgrund der nur dezenten Schleimhautveränderungen wurde auf eine Biopsie verzichtet. Manometrisch konnte nur ein als "minimal positiv" bezeichneter Reflux provoziert werden.

Auch dieser Befund wurde als pH-metrisch richtig positiv und szintigraphisch falsch negativ eingestuft.

Bei Patient Nr. 3 (norm. pH-Metrie - path. Refluxindex) handelt es sich um einen sicher falsch negativen Befund der pH-Metrie und damit richtig positiven Befund der ÖFS. Bei einem hochpositiven Refluxindex (20%) war endoskopisch eine Ösophagitis Grad III-IV, histologisch eine ulcerierende Ösophagitis, röntgenologisch ein gastroösophagealer Reflux und manometrisch eine positive Refluxprovokation diagnostiziert worden.

Daraus ergab sich für die ÖFS unter alleiniger Berücksichtigung der Refluxmessung ein Anteil von 2 falsch negativen bei 11 richtig positiven Befunden.

Aus dieser Konstellation läßt sich eine Sensitivität von

85%

ermitteln.

2.1.3.2 Sensitivität der kombinierten ÖFS

In dieser Berechnung wurde der Patient Nr. 1 mit der hochgradigen Passageverzögerung (10%) als Ausdruck einer Ösophagusfunktionsstörung in die Gruppe der richtig positiven Szintigraphie-Befunde eingereiht.

Damit stieg der Anteil der richtig positiven Befunde der ÖFS von 11 auf 12, es blieb ein falsch negatives Resultat.

Unter diesen neuen Aspekten ergibt sich für die kombinierte ÖFS aus der Sensitivitätsberechnung eine Sensitivität von

92%.

2.1.4 Korrelation zwischen den pH-metrisch ermittelten längsten Refluxphasen (pH<4) und der szintigraphisch ermittelten Höhe des Refluxindex

Sowohl die Höhe des Refluxindex als auch die Dauer der längsten pH-metrisch gemessenen Refluxphasen, gelten als Maß für die Ausprägung des gastroösophagealen Refluxes.

Wir erwarten daher eine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Parametern.

2.1.4.1 Korrelationsberechnung bei Berücksichtigung aller ermittelten Werte

Zunächst ließen wir alle ermittelten Werte in die Korrelationsberechnung miteingehen, ohne die diskrepanten Befunde zu eliminieren.

In der Abbildung 2 werden der Refluxindex (auf der x-Achse) und die Refluxdauer (auf der y-Achse) gegeneinander aufgetragen.

Regressionsgerade:

$$y = 0.43170 \cdot x + 17.782$$

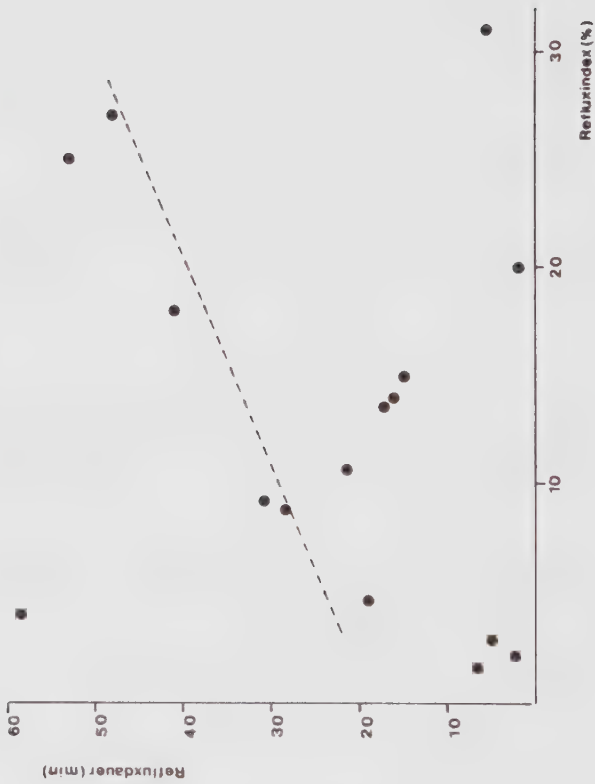


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen szintigraphisch ermitteltem Refluxindex und Dauer der pH-metrisch gemessenen Refluxphasen bei Berücksichtigung aller Werte

Korrelationskoeffizient:

$$r = 0.2159$$

Aus diesem Wert des Korrelationskoeffizienten r ergibt sich keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Refluxindex und der Dauer der Refluxphasen.

2.1.4.2 Korrelationsberechnung bei Elimination der diskrepanten Befunde

Bei nochmaliger Korrelation der beiden oben genannten Parameter bei Wegfall der 3 diskrepanten Befunde sowie eines weiteren Ergebnisses (siehe Abschnitt Diskussion V 2.1.1.1) ergab sich folgende

Regressionsgerade:

$$y = 0.4234 x + 2.2126$$

Korrelationskoeffizient:

$$r = 0.8621$$

Aus diesem Korrelationskoeffizienten ergibt sich bei der jetzigen Fallzahl von $n=12$ eine eindeutig signifikante Korrelation der beiden Parameter.

Abbildung 2a veranschaulicht die Regressionsgerade.

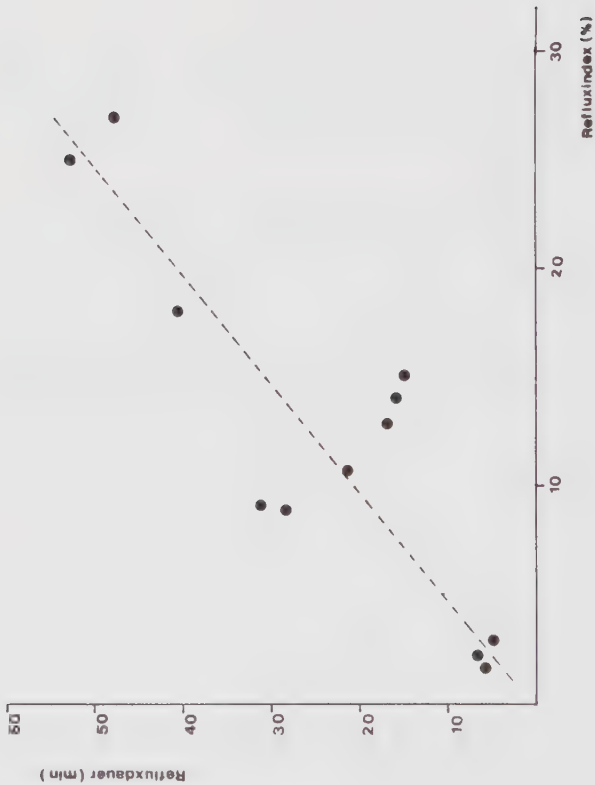


Abbildung 2a: Zusammenhang zwischen szintigraphisch ermitteltem Refluxindex und Dauer der pH-metrisch gemessenen längsten Refluxphasen unter Berücksichtigung korrigierter Werte

2.2 Histologie

In 127 Fällen wurden im Rahmen der Ösophago-Gastro-Duodeno-Skopie Biopsien aus der Ösophagusschleimhaut entnommen.

2.2.1 Pathologische Biopsiebefunde

Bei 55 Patienten (= 44%) konnte histologisch der Verdacht auf eine Entzündung des Ösophagus verifiziert werden.

36 Patienten (= 65%) zeigten in der ÖFS einen pathologisch erhöhten Refluxindex bei normaler (= 32,5%) bzw. pathologischer (= 32,5%) Ösophagusclearance.

Eine alleinige szintigraphische Passagestörung bei normalem Refluxindex fand sich bei 13 Patienten (= 24%).

Insgesamt wurde also bei 49 (= 89%) von 55 Patienten mit histologisch gesicherter Ösophagitis mit Hilfe der ÖFS ein pathologischer Befund erhoben.

Bei 1 Patienten ohne szintigraphisch nachweisbare Ösophagusfunktionsstörung wurde histologisch ein Adenocarcinom im Ösophagus diagnostiziert.

Die Abbildung 3 veranschaulicht in Form eines Säulendiagramms die übereinstimmenden pathologischen Ergebnisse von ÖFS und Histologie.

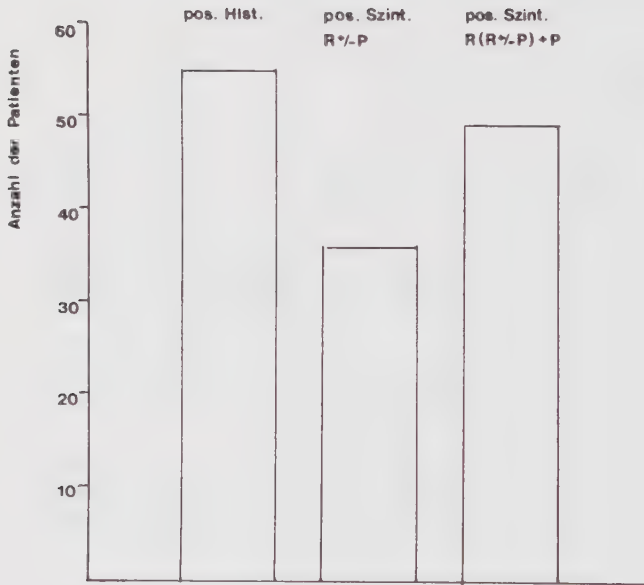


Abbildung 3: Säulendiagramm der szintigraphischen und histologischen Ergebnisse

pos.Hist.	=	path. Histologiebefund
pos.Szinti. R +/- P	=	path. Refluxindex mit oder ohne path. Passage
po. Szinti. (R +/- P)+P	=	path. Refluxindex und alleinige path. Passage

2.2.2 Unauffällige Biopsiebefunde

In 56 Fällen (= 44%) konnte der Verdacht auf eine Ösophagitis nicht bestätigt werden.

Hier konnte in 42 Fällen (= 75%) auch szintigraphisch kein pathologischer Befund erhoben werden.

Bei 14 Patienten (= 25%) jedoch wurde szintigraphisch eine Ösophagusfunktionsstörung diagnostiziert (siehe Tabelle 8).

6 Patienten (= 11%) zeigten einen pathologisch erhöhten Refluxindex bei normaler (5,5%) bzw. pathologischer (5,5%) Ösophagusclearance. 8 Patienten (14%) wiesen eine Passagestörung auf.

2.2.3 Nicht verwertbare Biopsien

15 Ösophagusbiopsien (= 12%) waren nicht zu verwerten, da die Lamina propria nicht miterfaßt worden war.

Von diesen 15 Patienten zeigten 9 (= 60%) eine pathologische Veränderung in der ÖFS.

7 Patienten (= 47%) hatten einen pathologischen Refluxindex - 4 davon (= 27%) eine gleichzeitige Passagestörung -, 2 Patienten (= 13%) hatten eine alleinige pathologisch veränderte Ösophagusclearance.

	<u>RI</u>	<u>P</u>	<u>Diagnose</u>
1 B.A., m, 43. J.	2.1	71	beginnende Pylorusstenose
2 A.C., m, 48 J.	9.2	71	Pylorusstenose
3 J.K., m, 46 J.	2.1	64	beginnende Pylorusstenose
4 M.K., w, 42 J.	6.4	62	beginnende Pylorusstenose
5 A.S., m, 42 J.	4.4	73	Gastritis
6 J.B., m, 25 J.	9.5	42	Z.n.SpV mit floridem Rezidiv-Ulcus
7 J.P., m, 56 J.	3.0	78	Z.n.SpV
8 B.P., m, 45 J.	1.1	72	Z.n.SpV
9 E.S., m, 52 J.	5.8	91	Z.n.BII
10 M.Z., w, 64 J.	2.3	75	Z.n. Fundoplicatio
11 E.P., m, 53 J.	10.1	70	komb. Hiatushernie
12 M.H., w, 47 J.	6.5	92	Gastritis
13 A.P., m, 50 J.	3.7	78	Gastritis
14 R.K., m, 46 J.	3.4	40	Reflux

Tabelle 8: Auflistung der 14 Patienten mit pathologischem Szintigraphie- und unauffälligem Histologiebefund

RI = Refluxindex

P = Ösophaguspassage

2.2.4 Der Wert der kombinierten ÖFS im Vergleich zur alleinigen Refluxmessung

Die Tabellen 9 und 10 veranschaulichen die prozentuale Diagnosestellung der Szintigraphie mit Hilfe der Refluxmessung allein (Tab.9) bzw. mit Hilfe der kombinierten Reflux- und Passagemessung (Tab.10). Durch die kombinierte Messung steigt der Anteil der szintigraphisch richtig diagnostizierten - richtig im Sinne eines positiven Histologiebefundes - Ösophagusfunktionsstörungen von 65% auf 89%.

	<u>Histologie</u>	
	positiv	negativ
Szintigraphie (R+/-P)		
positiv	65%	11%
negativ	35%	89%

Tabelle 9: Übersicht über die szintigraphischen und histologischen Ergebnisse unter Berücksichtigung der Refluxmessung

R+/-P = pathologische Refluxindex mit oder ohne
pathologische Passage

	<u>Histologie</u>	
	positiv	negativ
Szintigraphie (R+/-P) +P		
positiv	89%	25%
negativ	11%	75%

Tabelle 10: Übersicht über die szintigraphischen und histologischen Ergebnisse unter Berücksichtigung der kombinierten Re-
flux- und Passagemessung

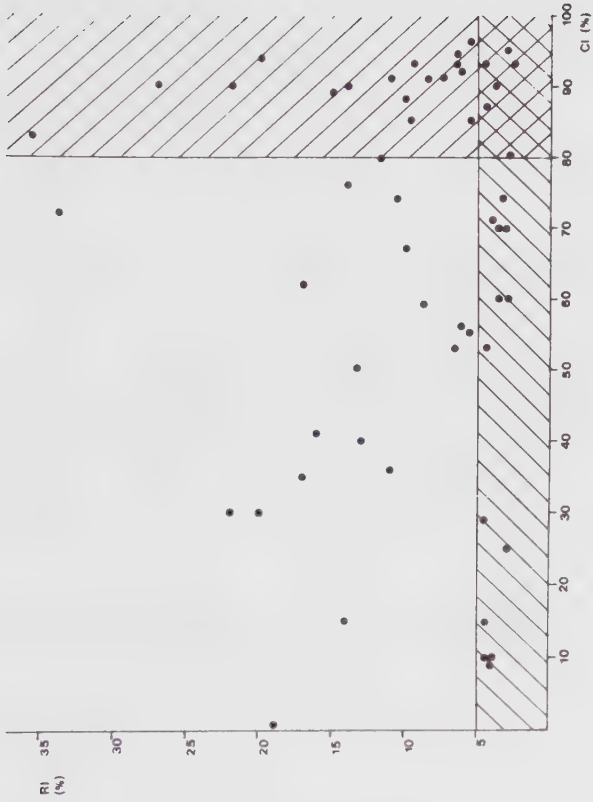


Abbildung 4: Verteilung von Refluxindex - und Clearance - Werten bei 55 Patienten mit histologisch gesicherter Ösophagitis.
schraffierter Bereich = jeweiliger Normalbereich

2.3 Endoskopie

Um die Leistung der szintigraphischen Untersuchung an den endoskopischen Befunden zu messen, wurde das Patientengut in 3 Gruppen eingeteilt.

2.3.1 Untergruppierung

Die erste Gruppe (n=83) fiel unter die Kategorie "normal" d.h. es wurden darin die Patienten zusammengefaßt, die in der Endoskopie als unauffällig diagnostiziert worden waren.

In die zweite Gruppe (n=108) eingereiht wurden die Patienten mit fraglich pathologischen endoskopischen Befunden d.h. die Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Ösophagitis geäußert wurde bzw. eine Ösophagitis Grad I (einem Erythem entsprechend) diagnostiziert wurde.

Alle Patienten mit einer Ösophagitis Grad II-IV fielen in die Gruppe 3 (n=32) der sicher pathologischen Befunde.

Die Verteilung der Patienten im Rahmen dieser Gruppierung ist in einem Säulendiagramm in Abbildung 5 dargestellt.

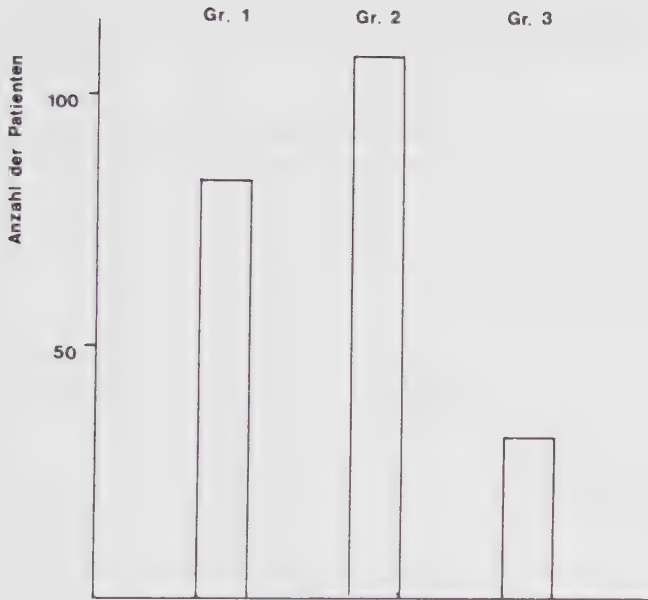


Abbildung 5: Verteilung der endoskopisch untersuchten Patienten nach der vorgenommenen Untergruppierung

- Gruppe 1: endoskopische Normalbefunde
- Gruppe 2: endoskopisch fragliche Befunde
- Gruppe 3: endoskopisch pathologische Befunde

2.3.2 Ergebnisse der ÖFS - Refluxmessung - aufgeschlüsselt nach der endoskopischen Untergruppierung

In der Gruppe der endoskopisch normalen Patienten liegen 32,5% der Patienten szintigraphisch in der Refluxmessung über dem Grenzwert von 5%.

In der zweiten Gruppe der fraglich pathologischen Patienten beträgt dieser Anteil 40%, und in der Gruppe der sicher pathologischen Patienten 78%.

Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 11 wiedergegeben.

	Gruppe 1 n=83	Gruppe 2 n=108	Gruppe 3 n=32
Refluxmessung			
normal	56 67,5%	65 60%	7 22%
pathologisch	27 32,5%	43 40%	25 78%

Tabelle 11: Aufteilung der Patienten nach szintigraphischen Ergebnissen der Refluxprüfung innerhalb der 3 nach endoskopischen Gesichtspunkten eingeteilten Gruppen

Gruppe 1:	endoskopische Normalbefunde
Gruppe 2:	endoskopisch fragliche Befunde
Gruppe 3:	endoskopisch pathologische Befunde

Die Mittelwerte der szintigraphischen Refluxmessung liegen für die Gruppe 1 bei 6,3% und für die Gruppe 2 ebenfalls bei 6,3%. Zwischen diesen beiden Gruppen konnte in einer Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied gefunden werden ($p > 0.05$). Zwischen den Gruppen 1 und 2 auf der einen und der Gruppe 3 auf der anderen Seite besteht in der Refluxprüfung ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0.001$). Der Mittelwert für die Gruppe 3 liegt bei 14,1%.

2.3.3 Ergebnisse der kombinierten ÖFS-Reflux- und Passagemessung - aufgeschlüsselt nach der endoskopischen Untergruppierung

Für die Gruppe 1 (endoskopische Normalbefunde) steigt der Anteil der pathologischen Szintigraphiebefunde unter Berücksichtigung pathologischer Reflux- und Passagewerte auf 51% gegenüber 32,5% bei alleiniger Refluxmessung, in der Gruppe 2 (fraglich pathologische endoskopische Befunde) von 40% bei alleiniger Refluxmessung auf 54% und in Gruppe 3 (sicher pathologische endoskopische Befunde) von 78% auf 100%.

Es werden folglich alle mit Hilfe der endoskopischen Untersuchung als sicher pathologisch klassifizierten Fälle durch die kombinierte Ösophagusfunktionsszintigraphie erfaßt.

Die durch die kombinierte ÖFS erhöhten Prozentzahlen der szintigraphisch als pathologisch diagnostizierten Fälle sind der Tabelle 12 zu entnehmen bzw. in Abbildung 6 graphisch dargestellt.

	Gruppe 1 n=83	Gruppe 2 n=108	Gruppe 3 n=32
<u>Szintigraphie</u>			
path. R (+/-P)	27 32,5%	43 40%	25 78%
path. P	15 18,5%	15 14%	7 22%
Gesamt	42	58	32
R (+/-P) +P	51%	54%	100%

Tabelle 12: Übersicht über die durch alleinige Refluxmessung bzw. durch kombinierte ÖFS vermehrt diagnostizierten pathologischen Fälle innerhalb der 3 nach endoskopischen Gesichtspunkten eingeteilten Gruppen

R (+/-P) = pathol. Refluxindex mit oder ohne pathol. Passage

P = pathol. Passage bei normalem Refluxindex

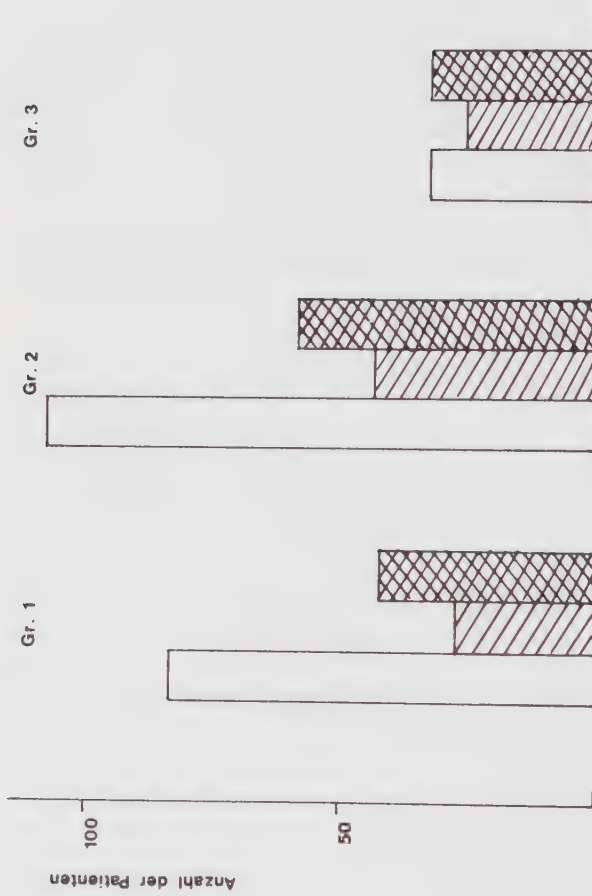


Abbildung 6 (Text siehe nächste Seite)

Text zu Abbildung 6:

Graphische Darstellung der Ergebnisse der ÖFS sowohl für die alleinige Refluxmessung als auch für die kombinierte Reflux- und Passagemessung bei endoskopisch untersuchten Patienten, die nach endoskopischen Gesichtspunkten in 3 Gruppen unterteilt sind

Gruppe 1: endosk. Normalbefunde

Gruppe 2: endosk. fragliche Befunde

Gruppe 3: endosk. pathol. Befunde



: Endoskopie



: Szintigraphie: Refluxmessung



: Szintigraphie: kombinierte ÖFS (Reflux und Passage)

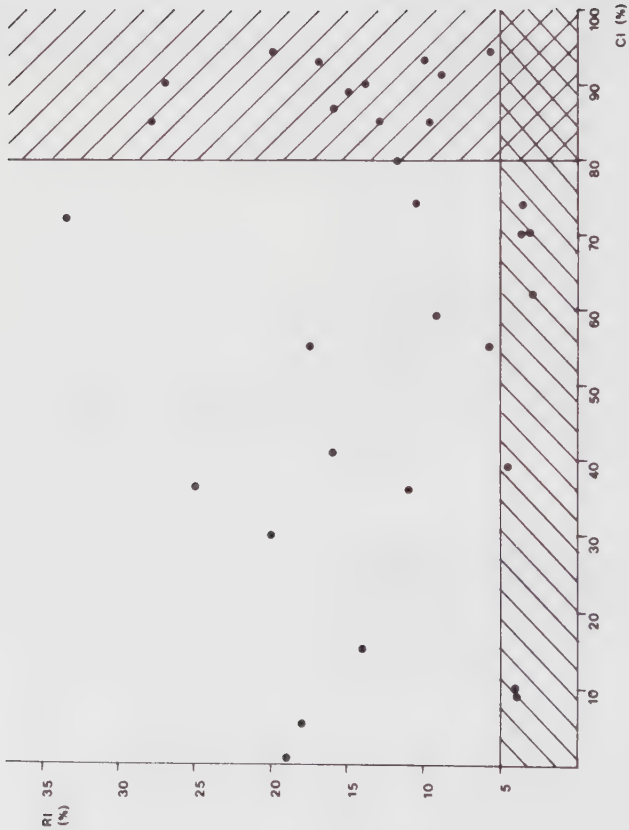


Abbildung 7: Verteilung von Refluxindex- und Clearance-Werten bei 32 Patienten mit endoskopisch sicher pathologischer Ösophagitis (Grad II - IV)
schraffierter Bereich = jeweiliger Normalbereich

2.4 Manometrie

Es bietet sich an, bezüglich der Manometrie und Szintigraphie, auf der einen Seite die szintigraphische Refluxmessung mit der manometrischen Refluxprovokation und auf der anderen Seite die jeweiligen Passagemessungen zu vergleichen.

2.4.1 Szintigraphische Refluxprüfung - manometrische Refluxprovokation

Von insgesamt 61 manometrisch untersuchten Patienten fand sich bei 39 (= 64%) szintigraphisch ein erhöhter Refluxindex. Von diesen 39 Patienten zeigten 27 (= 44%) auch in der Manometrie eine positive Refluxprovokation. Bei 6 (= 10%) Patienten mit normalem Refluxindex ließ sich manometrisch ein Reflux provozieren, bei weiteren 5 (= 8%) wollte sich der die Manometrie durchführende Untersucher nicht auf eine eindeutige Aussage festlegen und stufte das Ergebnis der Refluxprovokation als "wahrscheinlich positiv" ein.

11 (= 18%) Patienten wiesen sowohl szintigraphisch wie manometrisch Normalbefunde auf.

Insgesamt konnte in 62% der Untersuchungen eine Übereinstimmung zwischen den szintigraphischen und manometrischen Ergebnissen gefunden werden.

In 20% der Fälle stellte die Szintigraphie die Diagnose eines pathologischen gastroösophagealen Refluxes, in 18% der Fälle die Manometrie (die vom Untersucher als wahrscheinlich pathologisch klassifizierten Befunde wurden für die prozentuale Ergebnisberechnung unter die pathologischen Befunde eingereicht).

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist der Tabelle 13 zu entnehmen.

Manometrie Refluxprovokation	Szintigraphie Refluxprüfung	
	normal	pathol.
normal	18%	20%
pathol.	18%	44%

Tabelle 13: Zusammenfassung der szintigraphischen und manometrischen Ergebnisse bezüglich Refluxprüfung und Refluxprovokation
(n=61)

2.4.2 Szintigraphische Passagemessung - manometrische Passagewertung

Bei 47 von 61 manometrisch untersuchten Patienten wurde eine Wertung der Ösophaguspassage bezüglich Reduktion der Kontraktionsamplituden und dem Auftreten segmentaler Kontraktionen vorgenommen.

Bei 21 (= 45%) Patienten ergaben beide Untersuchungsmethoden pathologische Befunde.

In 4 (= 9%) Fällen war nur szintigraphisch, in 9 (= 19%) nur manometrisch eine Passagestörung feststellbar.

13 Patienten waren szintigraphisch und manometrisch unauffällig.

Übereinstimmende Resultate der szintigraphischen und manometrischen Untersuchungen fanden sich in 72% der Fälle.

Eine zusammenfassende Ergebnisdarstellung ist aus der Tabelle 14 zu ersehen.

Manometrie Passage	Szintigraphische Passagemessung	
	normal	pathol.
normal	27%	9%
pathol.	19%	45%

Tabelle 14: Zusammenfassung der szintigraphischen und manometrischen Ergebnisse bezüglich Passagemessung und Passagebeurteilung
(n=47)

2.5 Röntgen

207 von 248 szintigraphisch untersuchten Patienten wurden einer Röntgenuntersuchung der Speiseröhre zugeführt.

Neben dem Vergleich zwischen der röntgenologischen Refluxprovokation und der szintigraphischen Refluxmessung wird der röntgenologische Refluxnachweis der kombinierten ÖFS gegenübergestellt.

2.5.1 Bariumösophagogramm - szintigraphische Refluxmessung

Nur bei 22 Patienten (= 11%) konnten sowohl die Röntgenuntersuchung als auch die Szintigraphie einen pathologischen Reflux diagnostizieren.

61 Patienten (= 30%) zeigten einen pathologischen Refluxindex bei normalem Röntgenbefund.

Bei 10 Patienten (= 4%) konnte röntgenologisch ein Reflux beobachtet werden bei fehlendem Refluxnachweis in der Szintigraphie.

114 Patienten (= 55%) waren röntgenologisch und szintigraphisch unauffällig.

Tabelle 15 faßt diese Ergebnisse zusammen.

Röntgen	Szintigraphie Refluxmessung	
	normal	pathol.
normal	55%	30%
pathol.	4%	11%

Tabelle 15: Zusammenfassung der szintigraphischen und röntgenologischen Ergebnisse unter alleiniger Berücksichtigung der Refluxmessung (n=207)

2.5.2 Bariumösophagogramm - kombinierte ÖFS

Unter zusätzlicher Berücksichtigung der szintigraphisch gemessenen Ösophagusclearance wurde bei 26 Patienten (= 13%) sowohl szintigraphisch als auch röntgenologisch ein pathologischer Befund erhoben.

Der Anteil der szintigraphisch pathologischen Befunde bei normalem Röntgenbefund stieg von 61 (= 30%) auf 95 Patienten (= 46%).

Der Anteil der röntgenologisch pathologischen Befunde bei normaler Szintigraphie reduzierte sich von 10 (= 4%) auf 6 Patienten (= 3%).

Röntgenologisch und szintigraphisch unauffällig blieben anstelle von 114 (= 55%) nur noch 80 Patienten (= 38%).

Die Tabelle 16 faßt diese Ergebnisse zusammen.

Röntgen	Szintigraphie kombinierte ÖFS	
	normal	pathol.
normal	38%	46%
pathol.	3%	13%

Tabelle 16: Zusammenfassung der szintigraphischen und röntgenologischen Ergebnisse unter Berücksichtigung der kombinierten ÖFS (n=207)

2.6 Magensäuresekreptionsanalyse

185 Patienten, die sich neben der szintigraphischen Untersuchung einer Magensäuresekreptionsanalyse unterzogen, wurden in 4 Gruppen mit normaler, erhöhter, erniedrigter oder sistierender (= keiner) Säuresekretion eingeteilt.

In allen 4 Gruppen fand sich, unabhängig von der Säuresekreptionslage des Magens, in etwa der Hälfte der Fälle eine Ösophagusfunktionsstörung.

Die Verteilung der szintigraphischen Ergebnisse innerhalb dieser Gruppen für die alleinige Refluxmessung bzw. die kombinierte ÖFS ist der Tabelle 17 zu entnehmen.

Szintigraphie	normal (n=80)	erhöht (n=70)	erniedrigt (n=22)	anazid (n=13)
normal (n=84)	39 49%	32 46%	10 46%	3 23%
R (+/-P) path. (n=68)	28 35%	27 38%	6 27%	7 54%
P path. (n=33)	13 16%	11 16%	6 27%	3 23%
Gesamt path. (n=101)	41 <u>51%</u>	38 <u>54%</u>	12 <u>54%</u>	10 77%

Tabelle 17: Verteilung der szintigraphischen Ergebnisse bei Patienten mit normaler, erhöhter, erniedrigter oder anazider Magensäuresekretionslage

R (+/-P) = Patienten mit path. Refluxindex mit oder ohne path. Passage

P = Patienten mit path. Passage bei normalem Refluxindex

Gesamt = Patienten mit path. Refluxindex mit oder ohne path. Passage und Patienten mit nur path. Passage

2.7 Magenentleerungsstudie

Bei insgesamt 164 Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen wurde an die ÖFS eine szintigraphische Magenentleerungsstudie angeschlossen.

Ohne Berücksichtigung der Diagnose fand sich bei 105 Patienten (= 64%) eine verzögerte, bei 27 Patienten (= 16%) eine beschleunigte Magenentleerung, 32 Patienten (= 20%) zeigten eine normale Entleerung.

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Magenentleerungsverzögerung konnte während der ÖFS bei 24 Patienten (= 32%) ein gastro-ösophagealer Reflux beobachtet werden. Berücksichtigt man zusätzlich die pathologischen Passagebefunde, so ergibt sich für 52 Patienten (= 50%) eine Ösophagusfunktionsstörung. Bei den Patienten mit beschleunigter Magenentleerung mußte mit Hilfe der kombinierten ÖFS in 15 Fällen (= 55%) eine Ösophagusfunktionsstörung diagnostiziert werden.

Bei normaler Magenentleerung fand sich bei 12 Patienten (=37%) eine Ösophagusfunktionsstörung. Eine Übersicht über diese Ergebnisse ist der Tabelle 18 zu entnehmen.

Unter dem besonderen Aspekt einer zu erwartenden Magenentleerungsstörung bei Patienten mit gastroduodenalen Ulcera bzw. bei Patienten, die sich einem operativen Eingriff im Bereich des oberen Magen-Darm-Traktes unterziehen mußten, wurden diese beiden Diagnosegruppen zusätzlich gesondert ausgewertet.

Dabei zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit einem gastroscopisch gesicherten Ulcus duod. und/oder Ulcus ventriculi in 76% der Fälle eine Magenentleerungsverzögerung. In 19% blieb die Magenentleerung unbeeinflusst, in 5% trat eine beschleunigte Passage auf.

Unabhängig davon fand sich in jeweils etwa der Hälfte der Fälle eine zusätzliche Ösophagusfunktionsstörung. Die genauen Prozentzahlen sind aus der Tabelle 19 zu ersehen.

Postoperativ untersuchte Patienten (n=43) wiesen in 51% der Fälle eine beschleunigte, in 37% eine verzögerte Magenentleerung auf. Wiederum fand sich in einem Prozentsatz von ca. 50% zusätzlich eine Ösophagusfunktionsstörung. Der Tabelle 20 sind die einzelnen Zahlen zu entnehmen.

Ergebnisse der Magenentleerungsstudie an allen untersuchten Patienten

Ösophagusfunktionsszintigraphie

Magenentleerung	R (+/-P) (n=51)	P (n=28)	R (+/-P)+P (n=79)	normal (n=85)
verzögert (n=105)	34 32%	18 18%	52 <u>50%</u>	53 50%
beschleunigt (n=27)	9 35%	6 22%	15 <u>55%</u>	12 45%
normal (n=32)	8 25%	4 12%	12 <u>37%</u>	20 63%

Tabelle 18: Übersicht über die Zusammenhänge von Ösophagusfunktionsstörungen und Magenentleerungsstörungen bei allen Patienten, die sich einer szintigraphischen Magenentleerungsprüfung unterzogen

R (+/-P) = path. Refluxindex mit oder ohne path. Passage

P = path. Passage bei normalem Refluxindex

R (+/-P)+P = path. Refluxindex und path. Passage

Ergebnisse der Magenentleerungsstudie bei Patienten mit Ulcus duod. und/oder Ulcus vent.

Ösophagusfunktionsszintigraphie

Magenentleerung	R (+/-P) (n=23)	P (n=11)	R (+/-P)+P (n=34)	normal (n=34)
verzögert (n=52)	17 33%	9 17%	26 <u>50%</u>	26 50%
beschleunigt (n=3)	2 2/3	1 1/3	3 3/3	0 0/3
normal (n=13)	4 31%	1 8%	5 <u>39%</u>	8 61%

Tabelle 19: Übersicht über den Zusammenhang von Ösophagusfunktionsstörungen und Magenentleerung bei Ulcus-Patienten

R (+/-P) = path. Refluxindex mit oder ohne path. Passage

P = path. Passage bei normalem Refluxindex

R (+/-P)+P = path. Refluxindex und path. Passage

Ergebnisse der Magenentleerungsstudie bei postoperativ untersuchten Patienten
(SpV + PP; B II; Funduplicatio)

Ösophagusfunktionsszintigraphie

Magenentleerung	R (+/-P) (n=12)	P (n=8)	R (+/-P)+P (n=20)	normal (n=23)
verzögert (n=16)	4 25%	4 25%	8 <u>50%</u>	8 50%
beschleunigt (n=22)	7 32%	4 18%	11 <u>50%</u>	11 50%
normal (n=5)	1 1/5	0 0/5	1 1/5	4 4/5

Tabelle 20: Übersicht über den Zusammenhang von Ösophagusfunktionsstörungen und Magenentleerung bei operierten Patienten

R (+/-P) = path. Refluxindex mit oder ohne path. Passage

P = path. Passage bei normalem Refluxindex

R (+/-P)+P = path. Refluxindex und path. Passage

V. DISKUSSION

1. Diskussion zur Methodik

1.1 Entwicklung der ÖFS

1972 wurde erstmals eine szintigraphische Untersuchung des Ösophagus beschrieben. Kazem bestimmte bei 12 normalen Probanden in stehender oder sitzender Position die Transportzeit von 0,5 bis 1 mCi99m-Technetium-Per technetat durch den Ösophagus. Nachdem der Proband 20 ml Wasser, das 0,5 - 1 mCi99m-Tc-Per technetat enthielt, geschluckt hatte, wurde mit Hilfe einer Gammakamera die Passage des radioaktiven Bolus verfolgt. Während für den Weg vom Pharynx bis zum unteren Ösophagusdrittel ca. 3 - 5 Sekunden benötigt werden, kommt es am Übergang vom distalen Ösophagus zum Magen zu einer Verzögerung von ca. 5 Sekunden, der die Passage des Bolus durch den unteren Ösophagussphinkter entspricht. Insgesamt resultiert aus diesen Messungen für die Ösophaguspassage bei gesunden Probanden eine Dauer von etwa 10 Sekunden.

Demgegenüber fand sich bei 20 Patienten mit bekannter Ösophagusobstruktion unterschiedlicher Genese und Ausprägung eine gegenüber dem Normalkollektiv signifikant verlängerte Passagezeit.

In den folgenden Jahren wurde die szintigraphische Untersuchung des Ösophagus auf die Messung von gastroösophagealen Reflux ausgedehnt und die Passagemessung modifiziert.

1.1.1 Refluxmessung

Leisner et al führten 1976 bei operierten Achalasiepatienten eine modifizierte Form des Radioösophagogramms nach Kazem durch.

Die Veränderung bestand in einer Aufteilung der Region über dem Ösophagus in drei elektronisch positionierte Regions of interest, über denen jeweils Zeitaktivitätskurven erstellt wurden. Normalerweise war der Abfall der Radionaktivität über einer ROI von einem Aktivitätsanstieg in der darunter liegenden ROI gefolgt. Eine Umkehr dieses Befundes wies auf einen gastroösophagealen Reflux hin.

Mit Hilfe dieser Methode konnten Leisner et al (1976) einen gastroösophagealen Reflux bei 5 Patienten nachweisen, bei denen röntgenologisch kein Reflux gefunden wurde. Durch diese modifizierte Form des Radioösophagogramms war es möglich, gastroösophagealen Reflux zu erkennen; eine Quantifizierung des Refluxes erlaubte diese Methode allerdings nicht.

1976 beschrieben Fisher et al ein Verfahren, das eine quantitative Aussage über die Ausprägung eines gastroösophagealen Refluxes möglich machte.

Die Berechnung eines sog. "Refluxindex" (RI) wurde möglich durch die Erstellung von 3 ROI über Magen, Ösophagus und Ösophagushintergrund, und die Messung des prozentualen Anteils der Aktivität über dem Ösophagus im Vergleich zu der über dem Magen gemessenen Aktivität. Dies läßt sich in einer Formel wie folgt ausdrücken:

$$RI = \frac{I_O - I_B}{I_M} \times 100$$

I_O entspricht der Impulsrate über dem Ösophagus, I_B der Impulsrate über einem gleich großen Areal der Untergrundregion, und I_M der Impulsrate über dem Magenfundus.

Fisher et al führten die Untersuchung am liegenden Patienten durch im Gegensatz zu Kazem und Leisner, die dem Patienten eine aufrechte Position, also Stehen oder Sitzen, erlaubten und dadurch aber nicht nur die Propulsivkraft des Ösophagus maßen, sondern auch den Effekt der Schwerkraft auf die Ösophaguspassage in ihre Ergebnisse miteingehen ließen.

Um die Bedeutung der unterschiedlichen Positionierung zu untermauern, führten Malmud und Fisher 1980 bei 15 Patienten die szintigraphische Refluxmessung im Stehen und im Liegen durch und fanden einen um durchschnittlich 7% höheren Refluxindex bei der Durchführung in liegender Position.

Neben der Lageänderung des Patienten wurde mit Hilfe einer stufenweise auf 100 mbar aufblasbaren Bauchmanschette eine Refluxprovokation vorgenommen. Diese Druckerhöhung entspricht einer Steigerung des abdomino-thorakalen Druckgradienten um 35 - 40 mmHg, Werte, die beim Bücken, Husten oder Pressen physiologischerweise erreicht werden (Leisner 1981).

In der von Fisher et al 1976 durchgeführten Untersuchung in der eben beschriebenen Modifizierung wurde der Refluxindex bei 20 Normalpersonen und 30 Patienten, bei denen der Säurerefluxtest pathologisch ausgefallen war, bestimmt. Im Kontrollkollektiv lag der Refluxindex mit $2,7 \pm 0,3\%$ signifikant unter dem der Refluxpatienten mit $11,7 \pm 1,8\%$.

Eine genaue Beschreibung dieser Methode, die auch wir in der vorliegenden Untersuchung zur Messung des gaströsophagealen Refluxes anwandten, ist dem Kapitel Methodik zu entnehmen.

Im Gegensatz zu Fisher et al (1976) verwandten wir als Tracer anstelle von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid ^{99m}Tc -DTPA, da das Chelat sich dem Kolloid gegenüber durch ein einfacheres Zubereitungsverfahren auszeichnet.

1.1.2 Passagemessung

1977 führten Bosch et al eine abgewandelte Form der Passagemessung nach Kazem durch. 184 Probanden - Gesunde und Patienten mit Ösophagusobstruktionen - wurden einem Radiosöphagogramm unterzogen, bei dem anstelle von Wasser ca. 5 ml Gelatine, in der 1 mCi 99m Tc-Pertechnetat enthalten war, geschluckt werden mußte. Mit dem neuen Tracer-Medium maßen Bosch et al bei gesunden Probanden eine durchschnittlich kürzere Passagezeit als Kazem (1972), nämlich 5.9+/-0.07 Sekunden. Zusätzlich erstellten sie über dem Ösophagus zwei Zeitaktivitätshistogramme - jeweils über der oberen und unteren Hälfte -, um bei einer Passageverzögerung die Störung in eine der beiden Hälften lokalisieren zu können.

Ein Maß für die Ausprägung einer Passagestörung konnte allerdings nicht angegeben werden.

Die erste quantitative Aussage über die Ösophaguspassage gelang Tolin et al 1979. Der liegende Proband nahm mit einem Schluck nach Aufforderung 15 ml Wasser, in dem 150 µCi 99m - Tc - Schwefelkolloid enthalten war, zu sich. Mit Hilfe einer Gammakamera wurde die Passage des radioaktiven Bolus verfolgt. Aus einer ROI über dem gesamten Ösophagus wurden über einen Zeitraum von 15 Sekunden in 1-Sekunden-Zeitintervallen die Impulsraten registriert. Die erhaltenen Impulse dienten zur Berechnung der Ösophagusclearance nach der Formel

$$C_t = \frac{E_{\max} - E_t}{E_{\max}} \times 100$$

C_t ist die Ösophagusclearance zum Zeitpunkt t in %, $E_{\max}$ entspricht der maximal gemessenen Impulsrate im Ösophagus, und E_t der Impulsrate zum Zeitpunkt t.

Bei 15 untersuchten gesunden Probanden hatten nach 10 Sekunden 90% der Gesamtaktivität den Ösophagus passiert. Es ergab sich die in Abb.1 dargestellte Clearancekurve. Hingegen war die Clearance bei Patienten mit manometrisch nachgewiesenen Motilitätsstörungen signifikant erniedrigt.

Leisner et al (1982) ermittelten mit Hilfe der gleichen Untersuchungsmethode eine mittlere Clearance von $91 \pm 4.8\%$ (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) nach 10 Sekunden bei 10 Normalpersonen.

In einer Arbeit von Hundegger (1984) betrug, bei ebenfalls gleicher Methode, an einem weiteren Kontrollkollektiv von 24 Probanden - es handelte sich um 16 Patienten mit circumskripter Sklerodermie und 8 Patienten mit nicht bestätigtem Verdacht auf Progressive Systemische Sklerodermie - die mittlere Ösophagusclearance nach 10 Sekunden $89 \pm 4.8\%$.

Es finden sich also bei verschiedenen Untersuchern übereinstimmende Daten für die szintigraphisch ermittelte Ösophagusclearance an Kontrollkollektiven.

In unserer Untersuchung wurde die von Tolin et al (1979) beschriebene Methode zur Messung der Ösophagusclearance durchgeführt (genaue Beschreibung im Teil Methodik). Da es nicht zulässig ist, gesunde Personen der Strahlenbelastung einer nuklearmedizinischen Untersuchung auszusetzen, bezogen wir uns bei der Festsetzung der Grenze zum pathologischen Ausfall der Clearancemessung auf die Arbeiten von Tolin et al (1979), Leisner et al (1982) und Hundegger (1984).

In einer Modifizierung der Methode von Tolin et al versuchten Russell et al (1981) die Messung der Ösophagusclearance zu präzisieren. Sie erstellten neben 3 ROI über dem Ösophagus (proximales, mittleres und distales Drittel), weitere 3 ROI über Mund, Pharynx und Magen. Durch Registrierung der Impulsraten in getrennten ROI können zum einen Verzögerungen der Passage, die z.B. aus dem nicht vollständigen, einmaligen Schlucken des radioaktiv markierten Bolus und dem folgenden Nachschlucken resultieren, berücksichtigt werden.

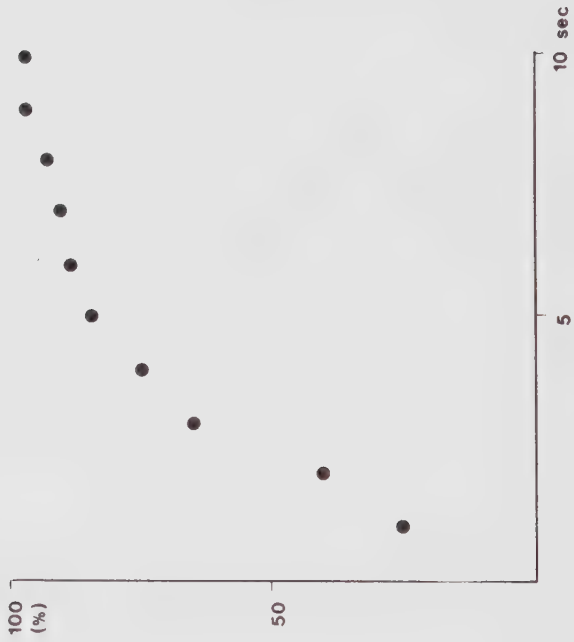


Abbildung 1

Außerdem kann durch Teilung des Ösophagus in 3 ROI die Koordination der Ösophagusperistaltik dargestellt werden. Durch die erhöhte Anzahl der ROI steigt jedoch auch die Fehlerquote an, da die einzelne ROI kleiner wird und dadurch der statistische Fehler größer wird.

1.1.3 Die kombinierte ÖFS

In der vorliegenden Untersuchung kombinierten wir die szintigraphische Messung der Ösophaguspassage mit der des gastroösophagealen Refluxes.

Zunächst wurde, der Methode von Tolin et al entsprechend, die Ösophagusclearance bestimmt. Nach der Clearancemessung wurde der Patient aufgefordert, 300 ml Wasser, das durch Zugabe von 0.1 N Salzsäure auf einen pH-Wert von 1.5 dargestellt war, nachzutrinken und somit den Ösophagus von radioaktiven Rückständen aus der Passagemessung, resultierend aus einer gestörten Selbstreinigungsfähigkeit des Ösophagus, freizuspülen, um eine Beeinflussung der Refluxmessung zu verhindern.

Anschließend erfolgte nach dem Vorbild von Fisher et al (1976) die Refluxmessung durch Ermittlung des Refluxindexes einschließlich Refluxprovokation durch das stufenweise Aufblasen einer Bauchmanschette auf 100 mmHg.

Es wurde also durch Kombination der beiden Methoden erreicht, daß in einem Untersuchungsgang die Selbstreinigungsfähigkeit des Ösophagus gemessen, der Reflux quantifiziert und die Kompetenz des UÖS durch Provokation beurteilt werden kann.

1.2 Die ÖFS im methodischen Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden

In der Diagnostik von Ösophaguserkrankungen kommen verschiedene Untersuchungsmethoden zum Einsatz, die an unterschiedlichen Punkten in Funktion oder Morphologie des Ösophagus ansetzen.

1.2.1 Refluxdiagnostik

Neben dem direkten Nachweis von gastroösophagealem Reflux, der durch die Röntgenuntersuchung, die intraösophageale pH-Registrierung und die ÖFS erbracht werden kann, versucht man auf indirekte Weise durch Feststellung von Refluxfolgen einerseits bzw. das potentielle Auftreten von Reflux andererseits auf das Vorhandensein von gastroösophagealem Reflux zu schließen.

Der szintigraphische Refluxnachweis gelingt mit dem bereits im Teil "Methodik" beschriebenen Vorgehen. Im Anschluß an die szintigraphische Clearancemessung wird die aus der ROI über dem Ösophagus registrierte Impulsrate zu der über dem Magen gemessenen Aktivität in Beziehung gesetzt und so der gastroösophageale Reflux quantifiziert. Da gastroösophagealer Reflux auch bei gesunden Individuen zu bestimmten Zeiten und unter bestimmten Bedingungen auftritt, wird für die Differenzierung des pathologischen gastroösophagealen Refluxes eine Quantifizierung des Refluxes gefordert (Krejs et al 1976). Diese Forderung kann die ÖFS durch die Refluxmessung erfüllen. Zudem wird szintigraphisch nicht nur spontaner Reflux, der sowohl sauer als auch alkalisch sein kann, gemessen, sondern auch eine Refluxprovokation durchgeführt und der UÖS auf seine Leistungsreserve hin geprüft. Die intraabdominelle Druckerhöhung durch Aufblasen der Abdominalmanschette entspricht dem Aufbau eines abdomino-thorakalen Druckgradienten von 35-40 mmHg und damit durchaus einem von Wienbeck (1979) zwar bezweifelten, von Leisner et al (1982) aber bestätigten Druckanstieg bei Betätigung der Bauchpresse.

Durch diese standardisierte Methode zur Erhöhung des abdominellen Druckes kann bei jedem Patienten - geringgradig variiert durch den Leibesumfang des Probanden, durch den sich die Fläche, auf die der Druck einwirkt, immer leicht ändert und der auf die Bauchhöhle übertragene Druck innerhalb schmalere Grenzen schwankt - derselbe Belastungstest des UÖS durchgeführt werden.

Die ROI über Magen, Ösophagus und Ösophagushintergrund müssen vom Untersucher genau positioniert werden unter Berücksichtigung anatomischer Veränderungen wie bei Hiatushernien, durch die der gastroösophageale Übergang kranialwärts verlagert ist.

Die Strahlenbelastung einer ÖFS, bei Verabreichung einer Aktivität von 300 μCi , wird von Leisner et al (1981) mit ca. 60 mrad angegeben. Dies entspricht Schätzungen anderer Untersucher wie Tolin et al (1979), der bei einer Aktivität von 150 μCi eine Ganzkörperbelastung von 20 mrad angibt.

Die Absorption an und die Resorption aus dem Magendarmtrakt beträgt für 99m-Tc-DTPA weniger als 1% (Chauduri 1974). Die physikalische Halbwertszeit von 99m-Tc beträgt 6 Stunden, die effektive Halbwertszeit 4,8 Stunden (Malmud und Fisher 1980).

Die Röntgenuntersuchung als älteste Methode in der Diagnostik gastro-intestinaler Störungen, durchgeführt mit einer mikronisierten Bariumsulfatsuspension, ermöglicht neben einem Überblick über die anatomischen Gegebenheiten - Diagnose einer Hiatushernie - die Darstellung des gastroösophagealen Refluxes während der Durchleuchtung bzw. die Dokumentation von gastroösophagealem Reflux mittels Ziel-aufnahmen.

Wie bei der ÖFS kann sowohl saurer als auch alkalischer Reflux sichtbar gemacht werden (Wienbeck 1979).

Spontaner Reflux wird diagnostiziert, wenn es schon unter dem Einfluß der Lagerung - Horizontal- oder Kopftieflage - zu einem Reflux kommt. Um Reflux zu provozieren, werden verschiedene Provokationsmanöver wie Müller-Manöver, Valsalva-Manöver und Bauchkompression durchgeführt.

Eine häufig empfohlene Variante, der sog. "Wasser-Siphon-Test", bei welcher der Patient nach Kontrastmittelfüllung des Magens in Rückenlage mit angehobener linker Körperseite kaltes Wasser nachtrinkt (Lismann 1965), wird wegen der zu häufigen falsch positiven Aussagen kaum mehr angewandt. Caro (1976) konnte durch diesen Test bei allen gesunden Kontrollpersonen einen gastroösophagealen Reflux nachweisen. Auch durch üblicherweise durchgeführte Provokationsmanöver kann bei extrem hohem abdomino-thorakalen Druckgefälle ein Reflux bei Gesunden verursacht und dokumentiert werden.

Diese besonders hohen Druckanstiege können auch bei guter Kooperation des Patienten erreicht werden aufgrund mangelnder Standardisierung der Refluxprovokationsversuche.

Ab welcher Größenordnung das Zurücklaufen von Kontrastmittel als pathologischer Reflux gewertet wird, liegt im subjektiven Ermessen des Untersuchers (Russell 1981). Für die röntgenologische Refluxdiagnostik wurde der Versuch einer Standardisierung sowohl der Durchführung als auch der Bewertung der Untersuchungsergebnisse unternommen. Caro (1976) ließ nach einem exakten Protokoll in immer gleicher Reihenfolge eine Serie von insgesamt 9 Provokationstests durchführen, und klassifizierte den Reflux, der nur in Kopftieflage auftrat, als leicht bzw. wiederholten Reflux im Stehen als schwer. Euler (1981) empfahl, Reflux röntgenologisch erst dann als pathologisch zu werten, wenn der Rückfluß von Kontrastmittel über mindestens ein Drittel der gesamten Ösophaguslänge beobachtet wurde. Daraus werden die Bemühungen der Untersucher deutlich, eine Standardisierung für Durchführung und Bewertung der Röntgenuntersuchung zu finden.

Die röntgenologische Untersuchung des Ösophagus ist naturgemäß, wenn sie bei verschiedenen Körperlagen und unter diversen Provokationsmanövern vorgenommen wird, mit großem Zeitaufwand und einer großen Strahlenbelastung für den Patienten verbunden. Tolin et al (1979) geben eine Dosis von 5-10 rad für die Röntgenkinematographie des Ösophagus an.

Durch intraösophageale Registrierung des pH-Werts läßt sich ebenfalls ein direkter Refluxnachweis führen.

Diese Untersuchung kann als Kurzzeit- oder Langzeituntersuchung eingesetzt werden. Während der Kurzzeit-pH-Metrie wird vor und nach Säureinstillation im Magen 5 cm oberhalb des zuvor manometrisch lokalisierten UÖS spontan und nach verschiedenen Provokationsmanövern, wie sie auch während der Röntgenuntersuchung gefordert werden, gemessen. Die Langzeit-pH-Metrie hingegen mißt über 24 Stunden kontinuierlich den intraösophagealen aktuellen pH-Wert ohne zusätzliche Säureinstillation im Magen, die von Heitmann (1977) als relativ unphysiologisch klassifiziert wird, da Säureinstillation durch Ansäuerung des Antrums zu hormonellen Veränderungen führt, die den gastroösophagealen Verschlusmechanismus beeinträchtigen könnte. Heitmann spielt damit auf ein Absinken des Gastrinspiegels an, das den Tonus des UÖS negativ beeinflussen soll. Von Siewert et al (1977) wird diese Wirkung des Gastrins für "höchstens geringgradig" gehalten und durch eine vergleichende Untersuchung über das Zusammenspiel des Serumgastrinspiegels und des Tonus des UÖS unter verschiedenen Bedingungen belegt. Über den genauen Zusammenhang zwischen der Verschluskraft des UÖS und gastrointestinalen Hormonen liegen noch keine verlässlichen Informationen vor.

Während die Kurzzeit-Messung ambulant durchgeführt werden kann, erfordert die 24-Stunden-pH-Metrie eine Hospitalisierung des Patienten und bereitet dadurch Schwierigkeiten organisatorischer Art (Wienbeck 1979). Der Patient mit liegender Sonde ist durch den in einer Umhängetasche tragbaren Sender, der die registrierten pH-Werte übermittelt, mit einem Empfangsgerät verbunden und kann den Sendebereich, der etwa dem räumlichen Umfang einer Station entspricht, nicht verlassen, ohne die pH-Wert-Aufzeichnung zu unterbrechen.

In den letzten Jahren wurde an der Entwicklung von Radiotelemetrie-Kapseln gearbeitet, die eine ambulante Durchführung der Langzeit-pH-Metrie ermöglichen.

Branicki et al (1982) führten bei 10 Patienten und 10 Normalpersonen eine derartige Untersuchung durch. Die an einem dünnen Faden befestigte Kapsel wird wie bei der konventionellen pH-Metrie 5 cm oberhalb des UÖS lokalisiert und extern an der Wange des Patienten durch Pflaster fixiert. Der intrösophageale pH-Wert wird kontinuierlich von einem tragbaren Recorder (Taschenformat) aufgezeichnet. Um Artefakte in der Registrierung, die durch wechselnde Signalstärke in der Übertragung entstehen können, auszuschließen, wurde gleichzeitig die den Empfänger erreichende Signalstärke registriert. Voraussetzung für verwertbare Ergebnisse ist eine gute Kooperation von seiten des Patienten, der sich an die ihm gegebenen Verhaltensmaßregeln bezüglich Nahrungsaufnahme (keine Speisen mit einem pH-Wert < 5), Medikamenteneinnahme (keine Antacida etc.) und genaue Protokollführung (Mahlzeiten, Körperlage) verlässlich halten soll, da eine ständige Kontrolle wie in der Klinik bei ambulanter Durchführung nicht möglich ist.

Die kontinuierliche pH-Messung über 24 Stunden kann vor allem die postprandial und nachts auftretenden Refluxepisoden, unter denen der Patient häufig am meisten leidet, erfassen. Die Dauer und Häufigkeit der Refluxepisoden dienen als quantitative Aussage bezüglich der Ausprägung des gastroösophagealen Refluxes. Je häufiger und länger Refluxepisoden beobachtet werden, umso schwerer ist der gastroösophageale Reflux zu klassifizieren.

Die lange Verweildauer eines Fremdkörpers (Meßsonde) im Ösophagus empfinden die Patienten häufig als störend, sie kann zu Irritationen des Ösophagus und zu Würgen führen, dadurch möglicherweise Reflux auslösen und stellt deshalb eine mögliche Fehlerquelle dar (Blum und Krejs 1976). Zur sicheren Plazierung der Meßsonde nach Lokalisation des UÖS ist die Verfügbarkeit einer manometrischen Untersuchungseinheit Voraussetzung. Mögliches Verrutschen der Sonde und Störung in der Eichung sind als weitere Fehlerquellen zu berücksichtigen. Der Meßbereich der pH-Sonde umfaßt eine pH-Wert-Skala von 1 bis 10. Geeicht wird auf pH = 4 und pH = 7.

Obwohl der Meßbereich theoretisch bis in den alkalischen Bereich hineingeht, kann alkalischer Reflux nicht sicher nachgewiesen werden (Weihrauch 1980). Die in unserer Untersuchung verwandte pH-Meßsonde der Fa. Ingold stellte sich als äußerst empfindliches Instrument dar, das immer in flüssigem Medium aufbewahrt werden mußte. Trotz Konservierung, wie vom Hersteller empfohlen, kam es des öfteren vor, daß die Sonde nach längerer Zeit, in der sie nicht benutzt wurde, keine Meßwerte mehr lieferte.

Neben dem direkten Refluxnachweis schließt man aus potentiellen Refluxfolgen auf das Auftreten von pathologischem und gastroösophagealem Reflux.

Wichtigste Methode ist die endoskopische Inspektion der Ösophagusschleimhaut mit Biopsieentnahme meist im Rahmen einer Panendoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts. Heute kann die endoskopische Untersuchung mit flexiblen Glasfaserendoskopen an jeder Klinik durchgeführt werden. Das früher verwandte starre Ösophagoskop war bezüglich des optischen Auflösungsvermögens und der Möglichkeit zur Entnahme ausreichend tiefer Biopsien dem flexiblen Gerät überlegen. Wegen der starken Belästigung für den Patienten durch Hyperlordosierung der Halswirbelsäule bei der Lagerung und die wesentlich höhere Komplikationsrate wurde das starre Endoskop von den Glasfaserendoskopen verdrängt (Rösch 1976). Die Perforationsgefahr mit flexiblen Geräten beträgt bei erfahrenen Untersuchern 0,8% (Clark et al 1976). Bei den meisten Patienten ist eine Prämedikation mit Atropin und Valium, Psyquil oder Dolantin erforderlich. Hierbei müssen mögliche pharmakologische Nebenwirkungen auf die Ösophagusmotorik und den Tonus des UÖS berücksichtigt werden. Beim Vorschieben des Endoskops kann bei anfänglichem Würgen häufig ein gastroösophagealer Prolaps beobachtet werden, der nicht als pathologisch gewertet werden darf (Miller et al 1974).

Die Bewertung der vom Untersucher vorgefundenen Schleimhautverhältnisse ist bei nicht eindeutigen Veränderungen sehr subjektiv. Für die Beurteilung gelten die Kriterien von Savary und Miller (1976), die in Teil III 1.4 aufgeführt sind. Bei bereits deutlichen morphologischen Veränderungen wie Ulcera, Stenosen oder der Schleimhautmetaplasie, des sog. "Barrett-Ösophagus", fällt die Diagnosestellung nicht schwer.

Beim Stadium I der Ösophagitis jedoch, bei dem neben dem die Entzündung begleitenden Erythem Erosionen fehlen können und sich eventuell eine erhöhte Vulnerabilität der Schleimhaut zeigt, bleibt die Entscheidung, ob es sich bereits um ein entzündliches Erythem oder um eine physiologische Ausbildung der Schleimhautdurchblutung handelt, dem subjektiven Eindruck des Untersuchers überlassen. Dabei kann einerseits die Hyperämie, die Ausdruck der Dilatation der Schleimhautgefäße ist, eine Reaktion auf die Untersuchung selbst sein (Kalkay 1975); andererseits können Rötung, Exsudation und vermehrte Verletzlichkeit des Ösophagus physiologische Varianten oder Alterserscheinungen der Schleimhaut im Sinn eines Presbyösophagus repräsentieren (Rösch 1982).

So können diese morphologischen Eindrücke vom Untersucher nicht unbedingt als pathologisch gewertet werden.

Bereits ausgeprägte Refluxfolgen im Sinne einer peptischen Ösophagusstenose (Grad IV entsprechend den Kriterien von Savary und Miller) können für das normale Endoskop unpassierbar werden (Lambert und Moulinier 1979). Bei solch ausgeprägten Stenosen kann daher, wenn sie selbst mit dem Kinderendoskop nicht überwunden werden können, distal der Verengung nicht mehr biopsiert werden.

Biospien werden in der Regel unter Sicht mit Hilfe einer Zange durchgeführt. Wichtigste Biopsieindikation ist die Differenzierung zwischen Ösophagitis bzw. peptischer Ösophagusstenose und Ösophaguscarcinom (Witte 1978). Die Zangenbiopsie bringt häufig unbefriedigende Resultate, da die Lamina propria nicht immer miterfaßt wird. Saugbiospien können tiefere Gewebeentnahmen liefern, müssen allerdings ohne Sichtkontrolle blind ausgeführt werden und erbringen daher oft Biopsien, die außerhalb endoskopisch verdächtiger Bezirke liegen. Auch liegt das Perforationsrisiko bei Saugbiopsien höher (Heitmann 1977).

Nur die leukocytäre Infiltration der Lamina propria gilt als sicheres Entzündungskriterium (Wienbeck 1979), weshalb Biopsien, die keine Anteile der Lamina propria enthalten, diagnostisch nicht verwertbar sind.

Die hyperregeneratorische Ösophagopathie, deren morphologisches Korrelat in einer Verlängerung der Stromapapillen und einer Verbreiterung der Basalzellschicht zu finden ist, wurde 1970 von Ismail-Beigi et al beschrieben. Sie stellt aber kein sicheres Zeichen für eine Reflux-ösophagitis dar (Wienbeck 1979). Weinstein et al (1975) fanden sowohl bei Patienten mit pathologischem Endoskopiebefund als auch bei einem Kontrollkollektiv prozentual gleich häufige Veränderungen der Ösophagusmucosa im Sinne der hyperregeneratorischen Ösophagopathie. Die endoskopische Untersuchung kann durch den Nachweis einer Ösophagitis mit histologischer Bestätigung eine mögliche Refluxfolge aufzeigen. Da aber bezüglich des gastroösophagealen Refluxes zwischen dem Stadium der Refluxkrankheit, d.h. deutlicher Refluxsymptomatik ohne endoskopisch nachweisbare Schleimhautveränderungen, und dem Stadium der Refluxösophagitis unterschieden werden muß, kann die Endoskopie in den Fällen der Refluxkrankheit ohne morphologische Veränderungen die Diagnose eines pathologischen gastroösophagealen Refluxes nicht verifizieren.

Zudem sind die Kenntnisse über den natürlichen Verlauf der Refluxkrankheit so begrenzt, daß wir nicht wissen, ob die Refluxkrankheit sämtliche endoskopisch klassifizierten Schweregrade durchläuft oder ob der bei 40% der Patienten zu beobachtende Verlauf hinsichtlich der Symptomatik einer unterschiedlich starken Ausprägung der Ösophagitis entspricht (Rösch 1982).

Auf potentielles Auftreten von gastroösophagealem Reflux kann geschlossen werden, wenn der Ruhedruck im UÖS, der heute als wichtigster Antirefluxmechanismus gilt (Blum 1978), erniedrigt ist. Gemessen werden kann der Tonus des UÖS mit Hilfe einer invasiven diagnostischen Methode, der Durchzugsmanometrie.

Ein kontinuierlich mit einem Flow von 5 ml/min perfundierter Katheder mit 4 seitlichen Öffnungen auf gleicher Höhe wird bei expiratorischem Atemstillstand mit Hilfe eines Elektromotors mit konstanter Geschwindigkeit (5mm/sec) aus dem Magen in den tubulären Ösophagus zurückgezogen. Durch diese Perfusionsstromstärke können

bei der angewandten Durchzugsgeschwindigkeit die im UÖS auftretenden Drucke exakt registriert werden (Waldeck 1976). Es resultiert ein Druckprofil der Hochdruckzone am gaströsophagealen Übergang, aus dem der maximale Druck unmittelbar abgelesen werden kann. Beim Passieren der UÖS wird ein Druckanstieg im Vergleich zum intragastralen Druck 15-20 mmHg registriert. Einzelmessungen können im Abstand von 1-2 Minuten mehrfach wiederholt werden. Die sehr gute Reproduzierbarkeit des Meßverfahrens zeigt eine Streuung von $\pm 10 - 20\%$ um den Mittelwert. Die Anwendung eines 4-Loch Katheders bringt den Vorteil, daß mit seiner Hilfe ein Durchschnittswert der Druckwerte, die von der Ösophaguswand auf das Lumen gerichtet sind und auf gleicher Höhe von unterschiedlicher Größe sind (Kaye und Showalter 1971), gemessen werden kann. Schwankungen zwischen einzelnen Messungen bei demselben Patienten müssen keinem Meßfehler entsprechen, da der Sphinktertonus phasischen Schwankungen unterliegt (Siewert et al 1977). So ist der Sphinktertonus z.B. postprandial physiologischerweise erniedrigt (Edwards 1973). Unregelmäßigkeiten in der Registrierung des Druckprofils können durch mechanische Irritation des Sphinkters, durch psychische Einflüsse, durch unwillkürliche tertiäre Peristaltik im distalen Ösophagus bzw. schluckreflektorische Erschlaffung des UÖS unter Versuchsbedingungen zustande kommen (Siewert et al 1976).

Nach Blum und Siewert (1976) ist nicht der Basaltonus des UÖS für die Kompetenz entscheidend, sondern die maximal erreichbare Kontraktionskraft bei maximaler Stimulation. Die Leistungsreserve des UÖS kann auch manometrisch geprüft werden, indem der UÖS durch Gastrin stimuliert wird. Nach intravenöser Gabe von Pentagastrin ($0.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht) sollte der suffiziente UÖS mit einem Druckanstieg um mindestens 20 mmHg reagieren (Siewert et al 1974). Allerdings kann diese Überprüfung der Leistungsfähigkeit des UÖS wegen bestimmter Kontraindikationen nicht bei jedem Patienten durchgeführt werden, so bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale, chronischer Bronchitis, Pneumonie, Allergie, arterieller Hypotonie mit Werten unter 100 mmHg.

1.2.2 Diagnostik von Ösophaguspassagestörungen

Störungen der Ösophagusmotilität können verschiedene Ursachen zugrunde liegen.

Stanciu (1974) zeigte, daß Patienten mit symptomatischem gastro-ösophagealem Reflux eine Störung der Selbstreinigungsfähigkeit des Ösophagus zeigen ebenso wie Patienten mit Motilitätsstörungen, wie sie durch myogen oder neurogen bedingte Erkrankungen des Ösophagus oder viszeralen Befall des Ösophagus bei Kollagenosen, insbesondere bei der Sklerodermie, verursacht werden können. Diese Tatsache läßt den Schluß zu, daß bei Patienten, bei denen ein pathologischer gastro-ösophagealer Reflux diagnostiziert werden kann, eine gestörte Clearancefunktion der Speiseröhre gefunden werden kann. Bei pathologisch verzögerter Clearance verlängert sich die Kontaktzeit zwischen Regurgitat und Ösophagusmucosa. Deshalb ist neben der Insuffizienz des UÖS eine verzögerte Ösophagusclearance als weiterer ätiologischer Faktor in der Genese der Refluxkrankheit zu betrachten.

Die ÖFS beinhaltet neben der bereits geschilderten Refluxmessung eine quantitative Messung der Ösophaguspassage.

Aus einem Zeit-Aktivitäts-Histogramm, das mit Hilfe einer ROI über dem gesamten Ösophagus erstellt wird, kann der prozentuale Aktivitätsabfall in Abhängigkeit von der Zeit errechnet werden. Bleiben 10 Sekunden nach Bolusschluck mehr als 20% der verabreichten Aktivität im Ösophagus zurück - dieser Wert wurde von verschiedenen Untersuchern an Kontrollkollektiven ermittelt -, so muß auf eine pathologische Verzögerung der Ösophaguspassage geschlossen werden. Die Genese der Passagestörung kann so nicht eruiert werden.

Die Messung der Ösophaguspassage erfolgt gemeinsam mit der szintigraphischen Refluxprüfung in einem Untersuchungsgang. Die Strahlenbelastung für den Patienten steigt durch die Kombination von Reflux- und Passagemessung nicht an, da für die als erster Untersuchungsschritt durchgeführte Passagemessung dasselbe radioaktive Material verwendet wird, wie für die anschließende Refluxprüfung.

Auch mit Hilfe der Röntgenuntersuchung können Ösophagusmotilitätsstörungen diagnostiziert werden.

Peristaltikabläufe können während Durchleuchtung beobachtet werden, segmentale Kontraktionen (sog. "tertiäre" peristaltische Wellen) werden vom Untersucher als Kräuselung der Ösophaguswand oder als stehende Wellen beschrieben (Donner 1976).

Passageverzögerungen, die durch Obstruktionen intra- oder extraösophagealer Lokalisation entstanden sind, imponieren röntgenologisch als Verengung und Verlangsamung des Kontrastmittelflusses.

Dichte und Viskosität des Kontrastmittels, das sowohl in dünnflüssiger als auch in pastöser Form Verwendung findet, können dessen Passage durch den Ösophagus beeinflussen (Kazem 1972).

Einen Nachweis speziell bei der Refluxösophagitis gestörten Clearancefunktion versuchten Donner et al 1966, indem sie den sog. "sauren Bariumschluck" entwickelten. Durch angesäuertes Barium anstelle des üblicherweise verwendeten pH-neutralen Bariums kommt es im Bereich einer Ösophagitis im distalen Ösophagus zu segmentalen, spastischen Kontraktionen, die wie oben beschrieben sichtbar werden. Auf die durch die Röntgenuntersuchung verursachte hohe Strahlenbelastung des Patienten und die mangelnde Standardisierung der Untersuchung für Kliniker, der die Ausprägung einer Funktionsstörung mit Hilfe der Röntgenuntersuchung nur einschätzen kann, wurde bereits im Diskussionsabschnitt über die Refluxprüfung eingegangen.

Manometrisch können Kontraktionsstörungen des Ösophagus mit Hilfe der Drei-Punkt-Manometrie nachgewiesen werden.

An drei verschiedenen Stellen des Ösophagus werden über 3 kontinuierlich perfundierte Katheder gleichzeitig Druckmessungen vorgenommen. Durch gleichzeitige Registrierung an verschiedenen Stellen können Bewegungsabläufe erfaßt werden (Siewert et al 1977).

Anhand der Kontraktionsamplituden und der Fortleitung von Kontraktionen kann eine Aussage über die Ösophagusperistaltik gemacht werden.

Die Interpretation der Meßdaten ist allerdings mit einigen Unsicherheiten behaftet (Witte 1978). Die Beurteilung der Peristaltik kann nur einen Anhalt für das Ausmaß der Funktionsstörung vermitteln (Wienbeck 1979).

Ab wann genau eine Amplitudenverringerung für die effektive Peristaltik des Ösophagus bedeutsam wird, so daß sie in einer Passageverzögerung resultiert, muß der Beurteiler der manometrisch ermittelten Druckkurven einschätzen. Damit geht auch in die Bewertung der manometrisch ermittelten Ergebnisse eine subjektive Meinung mit ein. Die aktuelle Kraft, die einen Bolus aboralwärts bewegt, wird durch die Manometrie nicht erfaßt, es werden nur intraluminal Drucke gemessen (Pope und Horton 1972).

Auch durch den Katheter selbst können durch Irritationen der Ösophaguskulatur Kontraktionen ohne koordinierten Bewegungsablauf verursacht und möglicherweise fehlgedeutet werden. Auch mit zunehmendem Alter finden sich Peristaltikstörungen als Ausdruck einer neuromuskulären Degeneration (Rösch 1979), die auf die effektive Propulsivkraft des Ösophagus ohne Einfluß bleiben können.

Die Methode der direkten Säureclearance-Messung basiert auf Säureinstillation im Ösophagus und dem Zählen der Schluckakte, bis der gleichzeitig registrierte intraösophageale pH-Wert auf Werte über 6 gestiegen ist. Die Untersuchung wird in verschiedenen Körperlagen (Stehen, Sitzen, Liegen) durchgeführt, so daß auch der Einfluß der Schwerkraft auf die Ösophaguspassage mit berücksichtigt werden kann. Für die Testdurchführung sind eine Manometrieeinheit zur Lagebestimmung des UÖS, eine pH-Meßsonde zur Registrierung des intraösophagealen pH-Werts 5 cm oberhalb des UÖS und ein Katheter zur Säureinstillation, dessen Spitze 10 cm oberhalb des UÖS plziert wird, notwendig. Die Untersuchung erfordert also einen relativ großen technischen Aufwand.

Durch den Säureclearancetest wird ein komplexer Vorgang gemessen, der sowohl von der Funktion des UÖS, bei dessen Inkompetenz der Versuch zur Selbstreinigung durch Reflux gestört werden kann, als natürlich von der Funktion des tubulären Ösophagus, der Propulsivkraft entwickeln soll, abhängt (Blum und Krejs 1976). Da ein pathologisches Resultat also verschiedenste Ursachen haben kann, ist dieser Test für differentialdiagnostische Untersuchungen nicht geeignet.

Der Säureclearancetest ist modifiziert ein Bestandteil der Langzeit-pH-Metrie. Durch Registrierung der Dauer der einzelnen Refluxepisoden kann auf die Clearancefähigkeit des tubulären Ösophagus geschlossen werden und auch ein Maß, nämlich die Zeitdauer, angegeben werden. Die Clearancemessung ist allerdings nur dann möglich, wenn bereits ein Reflux vorhanden ist.

1.2.3 Zusammenfassende Beurteilung der Untersuchungsmethoden in der gastroösophagealen Funktionsdiagnostik

Zusammenfassend zur Methodik der einzelnen Untersuchungsverfahren in der Diagnostik von gastroösophagealen Funktionsstörungen kann festgestellt werden, daß zwei diagnostische Methoden, nämlich die ÖFS und die 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie, zum einen den gastroösophagealen Reflux direkt nachweisen und ein quantitatives Maß für Clearancestörungen des Ösophagus angeben können. Die ÖFS zeichnet sich gegenüber der pH-Metrie noch durch die Quantifizierung des Refluxes und die Prüfung der Kompetenz des UÖS durch Refluxprovokation aus. Zudem ist die ÖFS nicht invasiv, belastet den Patienten mit einer relativ niedrigen Strahlendosis und ist in jeder nach dem heutigen Standard ausgerüsteten nuklearmedizinischen Abteilung durchführbar. Die 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie stellt eine invasive, dadurch den Patienten mehr belastende Untersuchung dar und erfordert spezielle Geräte, nämlich eine pH-Meßsonde, die sich als ein empfindliches Instrument in Handhabung und Aufbewahrung herausgestellt hat, sowie eine Manometrieeinheit, die meist nur an großen Kliniken, die in der medizinischen Forschung etabliert sind, anzutreffen ist.

Alle anderen diskutierten Methoden erlauben keine Quantifizierung weder des gastroösophageal Refluxes noch der Passagestörung. So weist zwar die Röntgenuntersuchung sowohl den Reflux als auch Motilitätsstörungen nach, allerdings um den Preis der sehr hohen Strahlenbelastung bei ausgedehnt gründlicher und auch aussagekräftiger Untersuchung, der Röntgenkinematographie. Eine Quantifizierung ist nicht möglich. Die Endoskopie mit Histologie als invasives Diagnostikum kann nur eventuelle Refluxfolgen nachweisen und ist im Stadium der Refluxkrankheit ohne morphologische Veränderungen als Diagnostikum unbrauchbar. Die manometrische Untersuchung mit der Kombination der Durchzugs- und Mehrpunktmanometrie kann bei invasivem Charakter nur vage, unsichere und nicht-quantitative Aussagen machen über potentiellen Reflux durch Tonusmessung im UÖS bzw. über Motilitätsstörungen durch Beobachtung des Peristaltikablaufs im Ösophagus.

2. Die Ergebnisse der ÖFS im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Untersuchungsmethoden und zur klinischen Symptomatik

In vorliegender Untersuchung wurden die Ergebnisse der ÖFS mit den Ergebnissen der 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie, der Endoskopie und Histologie, der Manometrie und der Röntgenuntersuchung verglichen. Erstmals wurde systematisch die szintigraphische Refluxmessung mit der szintigraphischen Passagemessung kombiniert, um die Frage zu klären, ob durch Kombination beider Meßverfahren eine erhöhte Aussagekraft der szintigraphischen Untersuchung in der Diagnostik gaströsophagealer Funktionsstörungen erreicht werden kann.

2.1 Die ÖFS im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden

Als zuverlässigste Methode in der Diskrimination zwischen physiologischen und pathologischem Reflux gilt die Langzeit-pH-Metrie (Weiser et al 1982).

Wir versuchten deshalb, die Methode der ÖFS anhand der Ergebnisse der Langzeit-pH-Metrie, die wegen technischer und organisatorischer Probleme bei einer Gesamtzahl von 248 szintigraphischen Patienten leider nur an 16 Patienten durchgeführt werden konnte, zu validieren.

2.1.1 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie

2.1.1.1 Wertung der eigenen Ergebnisse

Unter alleiniger Berücksichtigung der Refluxmessung konnte eine Sensitivität der ÖFS von 85% ermittelt werden.

Für die kombinierte ÖFS (zusätzliche Berücksichtigung der Passagemessung) stieg die Sensitivität auf 92%.

Bei 12 pathologischen pH-Metrie-Befunden ergab die ÖFS bei 10 Patienten einen pathologischen und bei 2 Patienten einen normalen Refluxindex. Bei 1 Patienten wurde ein pathologischer Refluxindex gemessen, der pH-Metrie-Befund war unauffällig.

Wir versuchten nun, die 3 diskrepanten Befunde unter Berücksichtigung der Ergebnisse zusätzlicher Untersuchungen zu klassifizieren.

1 Patient mit pathologischer pH-Metrie und normalem Refluxindex zeigte in der Endoskopie eine Ösophagitis Grad II-III, die histologisch als ulcerierende Entzündung bestätigt wurde. Auch röntgenologisch konnte ein Reflux beobachtet werden. Die Manometrie beschrieb eine positive Refluxprovokation und gehäuft auftretende segmentale Kontraktionen. In die Sensitivitätsberechnung ging dieser Patient als pH-metrisch richtig positiv oder szintigraphisch falsch negativ ein. Da bei diesem Patienten jedoch szintigraphisch eine hochgradig verzögerte Ösophaguspassage (10%) gemessen wurde, reichten wir diesen Befund bei der Sensitivitätsberechnung der Kombinierten ÖFS in die Gruppe der pH-metrisch und szintigraphisch richtig positiven Befunde ein.

Ein weiterer Patient, dessen pathologischer PH-Metrie-Befund einem unauffälligen Ergebnis der ÖFS gegenüber steht, bot endoskopisch eine Ösophagitis Grad I und in der Manometrie allenfalls eine minimal positive Refluxprovokation. Die Röntgenuntersuchung wurde nicht durchgeführt. Der endoskopierende Untersucher hielt eine Biopsie aus dem Ösophagus für nicht notwendig, so daß bei fehlender histologischer Beurteilung wir eigentlich nicht davon ausgehen können, daß die endoskopische Diagnose von pathologischem Wert ist. Auf die Beeinträchtigung der endoskopischen Diagnose "Ösophagitis Grad I" durch das Eingehen der Subjektivität des Untersuchers in die Diagnose wurde bereits im Abschnitt V. 1.2.1 eingegangen. Dieser Fall mit nicht ausgeprägt pathologischem pH-Metrie-Befund (Refluxepisoden nur in liegender Position, längste Refluxepisode 19 Minuten) wurde dennoch zugunsten der pH-Metrie als richtig positiv und damit als falsch negatives Szintigraphieergebnis gewertet. Der dritte Patient mit diskrepanten szintigraphischem und pH-metrischem Befund muß als eindeutig falsch negatives Resultat der pH-Metrie gesehen werden.

Endoskopisch wurde die Diagnose einer Ösophagitis Grad III-IV gestellt; sie konnte histologisch verifiziert werden. Röntgenologisch ließ sich ein gastroösophagealer Reflux nachweisen. Manometrisch fand sich eine positive Refluxprovokation. Der szintigraphische Refluxindex war mit 20% hoch pathologisch.

Da alle - mit Ausnahme der pH-Metrie - bei diesem Patienten durchgeführten Untersuchungen pathologische Resultate erbrachten, wurde dieser Befund als falsch negative pH-Metrie und richtig positive ÖFS gewertet.

2 von 3 Patienten mit normalem Refluxindex und normaler pH-Metrie zeigten eine szintigraphische Clearancestörung. In einem Fall (P=15%) wurde auch röntgenologisch eine Passageverzögerung bei Verengung der Kontrastmittelsäule auf 1 cm beschrieben. Endoskopisch wurde keine floride Ösophagitis gesehen, allerdings der Verdacht auf einen beginnenden Endobrachyösophagus geäußert, der Folge einer mit intestinaler Metaplasie Ösophagitis sein kann.

Bei derzeit fehlendem Refluxnachweis (sowohl szintigraphisch als auch pH-metrisch) kann aus der Passagestörung in Verbindung mit dem endoskopischen und röntgenologischen Befund auf ein Folgestadium der Refluxkrankheit geschlossen werden.

Der zweite Patient (P=62%) ließ ebenfalls röntgenologisch eine Engstellung des distalen Ösophagus erkennen, endoskopisch wurde eine Ösophagitis Grad I-II diagnostiziert.

Durch die Passagemessung kann die kombinierte ÖFS also in weiteren 2 Fällen die Diagnose einer Ösophagusfunktionsstörung stellen, in denen die pH-Metrie aus methodischen Gründen keine Diagnose stellen kann.

Da die Quantifizierung des gastroösophagealen Refluxes in der Diskrimination zwischen physiologischem und pathologischem Reflux die entscheidende Rolle spielt und sowohl pH-Metrie als auch ÖFS für sich den Vorteil der quantitativen Aussage in Anspruch nehmen, korrelierten wir die jeweiligen Zahlenangaben beider Methoden, nämlich die Dauer der längsten pH-metrisch gemessenen Refluxphasen mit der Höhe des Refluxindexes.

Bei Korrelation aller 16 Ergebnisse ergab sich zunächst keine signifikante Korrelation. Allerdings waren darin die 3 diskrepanten Befunde und ein weiteres Resultat, das gesondert diskutiert werden muß, enthalten.

Es handelt sich bei diesem Resultat um das Untersuchungsergebnis eines Patienten mit einer Ösophagusstenose, die für die pH-Metrie-Meßsonde nicht passierbar war. So konnte pH-metrisch nur der Reflux proximal der Stenose registriert werden. Auch mit diesem Handicap erbrachte die pH-Metrie einen pathologischen Befund mit dem Nachweis von Reflux im Stehen und im Liegen und der sehr kurzen "längsten" Refluxepisode von 5,5 Minuten, diese aber eben oberhalb der Stenose.

Somit konnte die pH-Metrie das wahre Ausmaß des gastroösophagealen Refluxes in diesem Fall nicht erfassen. Die ÖFS hingegen erbrachte mit einem Refluxindex von 31% und einer hochgradigen Clearance-störung einen eindeutig pathologischen Befund. Durch die ÖFS konnte auch der Reflux distal der Stenose gemessen werden, so daß sich in diesem Fall die quantitativen Ergebnisse von pH-Metrie und ÖFS nicht vergleichen lassen.

Bei nochmaligem Versuch, die Höhe des Refluxindex mit der Dauer der Refluxepisodes ohne die 3 diskrepanten Befunde und den eben geschilderten Fall zu korrelieren, ergab sich bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,86$ eine eindeutig signifikante positive Korrelation zwischen diesen beiden Parametern.

2.1.1.2 Vergleichbare Untersuchungsergebnisse aus der Literatur

Vergleiche von Ergebnissen szintigraphischer Untersuchungen des Ösopagus mit Ergebnissen der 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie liegen noch nicht vor .

Fisher et al, die 1976 die szintigraphische Refluxmessung in der von uns übernommenen Art und Weise einführten, nahmen eine Validierung ihrer szintigraphischen Resultate anhand des Säurerefluxtests vor.

Bei 27 von 30 Patienten mit positivem Säurerefluxtest (der Kurzzeit-pH-Metrie entsprechend) fiel die szintigraphische Untersuchung pathologisch aus. Dies entspricht einer Sensitivität der Szintigraphie von 90% und stimmt somit mit unserem Ergebnis überein.

Hoffman und Vansant kommen in einer 1979 durchgeführten Studie, in der sie 54 Patienten mittels szintigraphischer Refluxmessung, Barium-ösophagogramm, Ösophaguskopie mit Biopsie, Manometrie und Säurerefluxtest untersuchten, zu anderen Ergebnissen.

Bei 25 Patienten fielen alle Untersuchungen normal aus. Bei 29 Patienten konnte röntgenologisch eine Hiatushernie diagnostiziert werden. Von diesen 29 Patienten zeigten 20 endoskopisch eine Ösophagitis, die in 12 Fällen histologisch bestätigt wurde. Manometrisch wurde bei 9 Patienten ein erniedrigter Tonus des UÖS festgestellt. Die szintigraphische Refluxmessung und der Säurerefluxtest fielen nur bei 4 Patienten (den gleichen 4 Patienten) pathologisch aus. Hoffman und Vansant schlossen daraus, daß die Szintigraphie ebenso wie der Säurerefluxtest eine zu wenig sensitive Methode in der Diagnostik des gastroösophagealen Refluxes darstellt.

Man muß allerdings bei kritischer Betrachtung dieser Aussage die Beurteilungskriterien der von Hoffman und Vansant angewandten Referenzmethode berücksichtigen. Die Diagnose einer Hiatushernie beweist keinesfalls einen gastroösophagealen Reflux. Nach Blum und Siewert (1976) treten bei 50% aller Gesunden in Europa und Nordamerika Gleithernien auf. Die Inzidenz eines pathologischen gastroösophagealen Refluxes bei Hiatushernien wird mit 20% angegeben. Das Auftreten einer Refluxkrankheit kann durch eine Hiatushernie begünstigt werden. Bei den 29 Patienten, bei denen Hoffman und Vansant eine Hiatushernie diagnostizierten, fielen jeweils zwei der angewandten Untersuchungsmethoden pathologisch aus. Der röntgenologische Nachweis wird nicht genauer klassifiziert.

Falls als röntgenologischer Refluxnachweis der sog. "Wasser-Siphon-Test" durchgeführt wurde, kann dieses Ergebnis überhaupt nicht gewertet werden, da durch diesen Test bei jedem gesunden Probanden ein gastroösophagealer Reflux ausgelöst werden kann (Crummy 1966). Endoskopie und Histologie weisen nur indirekt über Refluxfolgen einen gastroösophagealen Reflux nach. Die genaue endoskopische Klassifizierung der 20 endoskopisch pathologischen Befunde wird nicht beschrieben. Es ist so nicht ersichtlich, in einem wie großen Prozentsatz endoskopisch eine fraglich pathologische Diagnose (Ösophagitis Grad I) gestellt wurde.

Für die Wertung histologischer Befunde wurden die Kriterien von Ismail-Beigi et al (1970) mit pathologischer Aussagekraft der hyperregeneratorischen Ösophagopathie, die jedoch nicht beweisend für eine Ösophagitis ist, herangezogen. Manometrisch wurde zwar der Basaltonus des UÖS gemessen, die aussagekräftigere Untersuchung der Leistungsreserve des UÖS durch Pentagstinstimulation jedoch nicht durchgeführt. Der UÖS kann trotz niedrigem Basaltonus voll kompetent sein (Wienbeck 1979).

Es erscheint deshalb nicht gerechtfertigt, unter Berücksichtigung solcher Referenzkriterien den Schluß zu ziehen, die szintigraphische Refluxmessung sowie den Säurerefluxtest wegen mangelnder Sensitivität aus der Diagnostik der gastroösophagealen Funktionsstörungen zu verbannen.

Die Kurzzeit-pH-Messung, die Fisher et al (1976) als Referenzmethode für die Validierung der szintigraphischen Refluxmessung anwandten, wird von Heitmann (1977) für relativ unphysiologisch gehalten, da die Säureinstillation zu hormonellen Veränderungen führen kann, die den Tonus des UÖS beeinträchtigen können.

Euler und Byrne (1981) überprüften die Sensitivität der Kurzzeit-pH-Messung anhand der 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie und fanden eine Trefferquote richtig positiver Ergebnisse von 78%.

Die Differenz zwischen beiden Methoden liegt wohl eher daran, daß Reflux intermittierend auftreten kann und deshalb im Rahmen einer Kurzzeituntersuchung nicht unbedingt nachgewiesen werden kann. Auch die ÖFS kann den Reflux nicht immer nachweisen (Sensitivität von 85%), es ist aber möglich, durch gleichzeitige Passagemessung die bei der Refluxkrankheit häufig gestörte Selbstreinigungsfähigkeit der Speiseröhre zu erfassen und damit die Sensitivität auf 92% zu verbessern.

2.1.2 Histologie

Eine histologisch diagnostizierte Ösophagitis gilt als sicheres Kriterium, die Folge eines gastroösophagealen Refluxes nachzuweisen, da Ösophagitiden anderer Genese zwar vorkommen können, von einigen Autoren jedoch für so gut wie unmöglich gehalten werden (Battle et al 1972).

2.1.2.1 Wertung der eigenen Ergebnisse

Unter alleiniger Berücksichtigung der Refluxmessung konnten wir eine Sensitivität der ÖFS von 65% ermitteln.

Durch kombinierte Reflux- und Passagemessung stieg die Sensitivität auf 89%.

Insgesamt wurden 127 Biopsien aus der Ösophagusschleimhaut untersucht. 12% der Biopsien mußten verworfen werden, da wir nur die leukocytäre Infiltration der Lamina propria als sicheres Entzündungskriterium gelten ließen, und diese 12% sich aus mangelhaften, nur Plattenepithel enthaltende Biopsien zusammensetzten. Bei 60% aus dieser Gruppe ließ sich szintigraphisch eine Ösophagusfunktionsstörung nachweisen, die mit Hilfe einer Histologie wegen technischer Probleme nicht diagnostiziert werden konnte.

Bei 55 Patienten ($\hat{=}$ 44%) konnte histologisch eine Ösophagitis verifiziert werden. Bei 49 Patienten ergab auch die ÖFS einen pathologischen Befund.

6 Patienten mußten szintigraphisch als falsch negative Ergebnisse gewertet werden. Bei allen 6 Patienten klassifizierte der Pathologe die entzündlichen Veränderungen der Ösophagusmucosa als "gering", endoskopisch konnte jeweils nur der Verdacht auf eine Ösophagitis ausgesprochen werden. Die Röntgenuntersuchung fand bei keinem dieser 6 Patienten einen gastroösophagealen Reflux. Manometriert wurde nur 1 dieser Patienten, die Refluxprovokation war positiv bei normalem Tonus des UÖS.

Obwohl nicht nach einer anderen Ursache der Ösophagitis gefahndet wurde, und außer der einmaligen positiven Refluxprovokation der gastroösophageale Reflux nicht direkt nachgewiesen wurde (eine pH-Metrie fand leider nicht statt), wurden diese Befunde als richtig positive Histologie- und falsch negative Szintigraphie-Befunde gewertet.

In 56 Fällen ließ sich histologisch keine Ösophagits finden. Die ÖFS fiel bei 14 von diesen Patienten ($\hat{=}$ 25%) pathologisch aus. Dabei war nur sechsmal der Refluxindex erhöht. Diese Befunde können nicht als falsch positive Befunde der ÖFS gewertet werden, da ein gastroösophagealer Reflux bestehen und auch mittels direkter Refluxdiagnostik nachgewiesen werden kann, ohne daß entzündliche Veränderungen der Ösophagusschleimhaut sichtbar werden (Rösch 1982).

12 Patienten zeigten eine szintigraphische Passagestörung, die neben einer gestörten Clearancefähigkeit bei Refluxkrankheit auch Ausdruck anderer Motilitätsstörungen, wie sie z.B. bei Sklerodermie, diffusem idiopathischem Ösophagusspasmus oder Erkrankungen myogener oder neurogener Genese vorkommen, sein können. Daraus wird ersichtlich, daß die Spezifität der ÖFS durch die gleichzeitige Passagemessung eingeschränkt wird, die Sensitivität hingegen, wie in dieser Untersuchung gezeigt, erhöht wird.

2.1.2.2 Vergleichbare Untersuchungsergebnisse aus der Literatur

Leisner et al (1978) wählten als Referenz für die Validierung der szintigraphischen Refluxmessung (durchgeführt nach dem Vorbild von Fisher et al 1976) das Vorliegen einer histologisch nachgewiesenen Refluxösophagitis. Sie fanden eine Treffsicherheit der szintigraphischen Refluxmessung von 78%, die sie auf 88% dadurch erhöhten, daß sie die Fälle mit positivem Szintigraphie-Befund bei unauffälliger Histologie als richtig positiv im Sinne einer Ösophagusfunktionsstörung werteten unter dem Aspekt, daß gastroösophagealer Reflux nicht notwendigerweise mit einer Ösophagitis vergesellschaftet sein muß. Sensitivitätsangaben sind der Arbeit nicht zu entnehmen, da richtig positive und richtig negative Befunde nicht getrennt aufgeführt wurden, sondern unmittelbar in die Berechnung der Treffsicherheit mit eingingen.

Die Treffsicherheit setzt sich zusammen wie folgt:

$$\text{Treffsicherheit} = \frac{\text{richtig pos.} + \text{richtig neg.}}{\text{Gesamtzahl der Patienten}}$$

Für die Daten aus unserer Untersuchung läßt sich für die ÖFS anhand der Histologie, wenn ebenfalls positive Szintigraphie-Befunde bei negativer Histologie als richtig positiv gewertet werden, eine Treffsicherheit von 94,6% ermitteln. Dabei muß berücksichtigt werden, daß diese hohe Trefferquote mittels kombinierter ÖFS erreicht wurde im Vergleich zu 88% bei alleiniger Refluxmessung durch Leisner et al (1978). Wählt man die Histologie als Kriterium zur Validierung der ÖFS, so sollte man, auch wenn eine positive Histologie meist Ausdruck einer durch Reflux verursachten Ösophagitis ist, die Frage stellen, wie häufig histologisch eine Diagnosestellung bei Verdacht auf gastroösophagealen Reflux möglich ist.

Demeester und Johnson (1976) fanden, allerings unter Berücksichtigung der Kriterien von Ismail-Beigi et al, eine Sensitivität der Histologie von 75%, gemessen am klinischen Symptomenbild.

1980 wiesen Demeester et al darauf hin, daß bei alleiniger Orientierung an der klinischen Symptomatik eine Irrtumswahrscheinlichkeit bezüglich der Diagnosen von Ösophagusfunktionsstörungen von bis zu 45% besteht. Demeester et al verglichen in dieser 1980 veröffentlichten Studie mehrere Untersuchungsmethoden mit den Ergebnissen der 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie. Die Langzeit-pH-Metrie erbrachte bei 16% der histologisch diagnostizierten Ösophagitiden einen Normalbefund. Dies bedeutet, daß gemessen an den histologischen Ergebnissen, eine Sensitivität der Langzeit-pH-Metrie von 84% derjenigen von 89% der kombinierten ÖFS gegenübersteht.

Auch Krejs et al (1976) korrelierten die Ausprägung der klinischen Symptomatik mit verschiedenen Untersuchungsmethoden, darunter auch mit der Histologie.

Bei 44% der Patienten mit typischer Refluxsymptomatik ergab die Histologie einen Normalbefund. Dies kann als Hinweis auf die Bedeutung des Patientenkollektivs mit gastroösophagealem Reflux ohne Ausprägung entzündlicher Veränderungen gewertet werden. Allerdings sind Zahlen, die mit Hilfe der klinischen Symptomatik als Referenzmethode entstanden sind, wie bereits erwähnt mit großem Unsicherheitsfaktor behaftet.

So ist auch dem Resultat einer Untersuchung von Behar et al (1976) mit Vorsicht zu begegnen. Diese Arbeitsgruppe ermittelte eine Sensitivität der Histologie von 94% (Biopsieauswertung nach den Kriterien von Ismail-Beigi et al) anhand des klinischen Symptomenkomplexes.

2.1.3 Endoskopie

Endoskopisch beweisend für eine Ösophagitis sind Erosionen und Ulcera. Die Diagnose der Ösophagitis Grad I, bei der Erosionen fehlen können und die nur durch Rötung der Ösophagusmucosa imponieren kann, unterliegt in hohem Maße der Subjektivität des Untersuchers.

Deshalb werteten wir in der vorliegenden Untersuchung die Ösophagitis Grad I als fraglich pathologischen Befund und ließen als weiteres Referenzverfahren zur Validierung der ÖFS die Endoskopie mit den sicher pathologischen Befunden der Ösophagitiden Grad II-IV gelten.

2.1.3.1 Wertung der eigenen Ergebnisse

Unter alleiniger Berücksichtigung der Refluxmessung konnten wir eine Sensitivität der ÖFS anhand der sicher pathologischen Endoskopie-Befunde von 78% ermitteln. Durch kombinierte Refluxmessung erhöhte sich dieser Prozentsatz auf 100%.

Bei insgesamt 223 durchgeführten Ösophaguskopien konnte nur in 32 Fällen ($\hat{=}$ 14%) eine Ösophagitis sicher diagnostiziert werden. Bei 108 Patienten wurde der Verdacht auf eine Ösophagitis geäußert bzw. eine Ösophagitis Grad I festgestellt, Befunde, die wir, wie bereits erläutert, nur als fraglich pathologisch werteten. Bei fast der Hälfte ($\hat{=}$ 48%) der endoskopisch untersuchten Patienten konnte so nur eine Verdachtsdiagnose geäußert werden. 83 Patienten ($\hat{=}$ 38%) zeigten eine normale Ösophagusschleimhaut. In diese Gruppe sind jene Patienten einzureihen, bei denen trotz möglicherweise bestehendem gastroösophagealem Reflux noch keine Alteration der Schleimhaut eingetreten ist. Die ÖFS mißt bei 51% dieser Patienten einen pathologisch erhöhten Refluxindex und/oder eine pathologisch verzögerte Ösophagusclearance. In vergleichbarem Prozentsatz von 54% diagnostiziert die ÖFS in der Gruppe der fraglich pathologischen Endoskopie-Befunde eine Ösophagusfunktionsstörung. Auch bezüglich der quantitativen Aussage über Reflux und Passage unterscheiden sich diese beiden Gruppen nicht signifikant. Man muß daraus schließen, daß unabhängig davon, ob nun endoskopisch ein unauffälliger oder ein verdächtiger Befund erhoben wurde, ein gastroösophagealer Reflux bestehen kann und daß die Endoskopie für diese Fälle eine wertlose Methode darstellt, weil sie entweder keine oder nur eine Verdachtsdiagnose stellen kann.

Bei den Patienten mit endoskopisch deutlich pathologischen Veränderungen konnte die ÖFS mit hoch signifikantem Unterschied ($p < 0.001$) zu den beiden anderen Gruppen einen pathologischen Befund erheben. Die ÖFS war somit im Vergleich zur endoskopischen Untersuchungsmethode in der Lage, einerseits alle endoskopisch sicher pathologischen Befunde nachzuvollziehen, sowie andererseits die Fälle von Refluxkrankheit ohne sichere makroskopische Entzündungszeichen zu diagnostizieren, die immerhin einen Prozentsatz von 45% der untersuchten Patienten repräsentieren.

2.1.3.2 Vergleichbare Untersuchungsergebnisse aus der Literatur

Vergleichende Arbeiten über die Resultate der ÖFS und der Endoskopie gibt es noch nicht.

Menin et al (1980) versuchten, die Bedeutung der endoskopischen Untersuchung wie auch der szintigraphischen Refluxmessung anhand eines Symptomenscore zu eruieren. Sie fanden mit Zunahme der Symptomatik eine stärkere Ausprägung endoskopischer Veränderungen und einen höheren Refluxindex. Die endoskopischen Kriterien allerdings entstammten einer völlig subjektiven Graduierung morphologischer Schleimhautveränderungen. Eine Ösophagitis Grad I entsprach einer Hyperämie, eine Ösophagitis Grad II einer Hyperämie in Verbindung mit einer erhöhten Lädierbarkeit, und erst eine Ösophagitis Grad III dieser von den Untersuchern selbst erstellten Skala repräsentierte die Schleimhautveränderungen, die wir als sicher pathologisch im Sinne einer Ösophagitis anerkannten, nämlich Erosionen, Ulcera und Stenosen. Der von Menin et al gefundene Zusammenhang zwischen endoskopischen und szintigraphischen Ergebnissen einerseits und der klinischen Symptomatik andererseits konnte mit Hilfe der histologischen Diagnose nicht nachvollzogen werden. Die Histologie aber gilt in der Diagnosesicherung als anerkanntes Diagnostikum.

In Ermangelung eines geeigneten Referenzverfahrens kann aus dieser Arbeit auch kein Schluß auf eine Korrelation zwischen Endoskopie und Szintigraphie gezogen werden.

Darüber, welche Rolle die Endoskopie in der Diagnostik des gastroösophagealen Refluxes spielen kann, liegen verschiedene Untersuchungen vor.

Mehrere Untersucher geben aus dem Vergleich von Endoskopie und klinischer Symptomatik ermittelte Werte für die Sensitivität der endoskopischen Untersuchung an.

Demeester und Johnson (1976) fanden eine Sensitivität von 56% bei Patienten mit schwerer Refluxsymptomatik. Behar et al (1976) ermittelten eine Sensitivität von 61%, ebenfalls anhand der Ausprägung von Symptomen.

Holloway et al (1981) konnten bei 50% der Patienten mit objektiven Kriterien eines gastroösophagealen Refluxes - die Kriterien sind leider nicht näher definiert - keine makroskopisch sichtbaren Schäden der Ösophagasmucosa nachweisen. Andererseits zeigten Patienten mit nur milde ausgeprägter Symptomatik das endoskopische Bild einer schweren Ösophagitis, so daß es nicht unbedingt gerechtfertigt erscheint, aus dem während der Ösophagoskopie gewonnen Eindruck auf den Schweregrad der Refluxkrankheit zu schließen.

Kalkay et al (1975) versuchten, eine Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und endoskopischen Befunden zu ermitteln. Bei 27,5% der endoskopisch unauffälligen, aber symptomatischen Patienten mußte histologisch eine Ösophagitis diagnostiziert werden. Kalkay et al erklärten die positiven Histologiebefunde bei negativer Endoskopie damit, daß sich möglicherweise die Entzündung unter dem verdickten, zur Oberfläche hin unverändert scheinendem Epithel abspielt, so daß wegen der deshalb fehlenden morphologischen Veränderungen endoskopisch keine Diagnosesicherung möglich ist.

1980 verglichen Demeester et al die endoskopischen Untersuchungsergebnisse mit denen der pH-Metrie. Sie fanden bei 54% der Patienten mit endoskopisch normaler Schleimhaut einen pathologischen gastroösophagealen Reflux mittels der 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie. Auch wir konnten, wie bei der anhand der Langzeit-pH-Metrie ermittelten hohen Sensitivität der ÖFS erwartet, in einem ähnlich hohen Prozentsatz bei unauffälliger Endoskopie mit Hilfe der ÖFS eine Ösophagusfunktionsstörung diagnostizieren.

Zwischen endoskopisch unauffälligen und fraglich positiven Befunden einerseits und sicher pathologischen Befunden andererseits fand sich in der ÖFS bezüglich der quantitativen Aussage ein hochsignifikanter Unterschied. Dieses Ergebnis unserer Arbeit läßt sich unterstreichen durch die Resultate von Galmiche et al (1980), die mit Hilfe der 3-Stunden-pH-Metrie zu derselben Aussage über das Verhältnis zwischen endoskopischer Ausprägung von Refluxfolgen und quantitativem Ergebnis der angewandten Untersuchungsmethode kamen.

Es liegt offensichtlich in der Gruppe der endoskopisch normal imponierenden Patienten mit derselben Häufigkeit und in derselben Intensität ein gastroösophagealer Reflux vor wie in der Gruppe der Patienten mit der endoskopischen Diagnose einer Ösophagitis Grad I, aber signifikant geringerer Reflux als bei den Patienten mit Ösophagitis Grad II-IV.

2.1.4 Manometrie

Durch manometrische Untersuchungen sind wir in der Lage, Peristaltikabläufe im Ösophagus zu beobachten, die Kardia zu lokalisieren und den Tonus des UÖS zu messen. Aus einer Tonuserniedrigung im UÖS kann nicht, wie früher erhofft, auf das Vorliegen eines gastroösophagealen Refluxes geschlossen werden.

Wir verglichen die Ergebnisse der manometrischen Refluxprovokation mit denen der szintigraphischen Refluxmessung, und den manometrisch registrierten Peristaltikablauf mit der szintigraphisch gemessenen Ösophagusclearance.

2.1.4.1 Wertung der eigenen Ergebnisse

Da die manometrische Refluxprovokation nicht einer standardisierten Methode mit genau definierten Kriterien in Durchführung und Auswertung entspricht, schien es nicht sinnvoll, eine Methode wie die ÖFS, die sich als hoch sensitives Diagnostikum im Vergleich zu anerkannten aussagefähigen Referenzverfahren wie Langzeit-pH-Metrie und Histologie erwiesen hat, auch im Vergleich zur manometrischen Untersuchung zu validieren.

Wir werteten unsere Ergebnisse der bei denselben Patienten durchgeführten manometrischen und szintigraphischen Untersuchungen deshalb dahingehend aus, daß wir ein Maß für die Sensitivität der Manometrie gemessen anhand der Szintigraphie geben können.

Die Sensitivität der manometrischen Refluxprovokation wird mit 69% angegeben.

Für die manometrische Passagebeurteilung kann eine Sensitivität von 83% errechnet werden.

Während die szintigraphische Refluxmessung bei 64% der manometrisch und szintigraphisch untersuchten Patienten einen pathologisch erhöhten Refluxindex ermittelte, gelang eine positive Refluxprovokation manometrisch nur in 44% der Fälle bei ebenfalls pathologischer Szintigraphie sowie in 18% der Fälle bei normaler Szintigraphie. Bei diesen 18% handelte es sich um 11 Patienten, von denen 5 Patienten manometrisch nur als fraglich pathologische eingestuft wurden. Da für die manometrische Befundung keine genau fixierten Richtlinien vorliegen, anhand derer ab einer gewissen Grenze von entweder "normal" oder "pathologisch" gesprochen werden kann, steht auch in der Manometrie der Subjektivität des Untersuchers ein gewisser Spielraum offen.

Bei den übrigen 6 Patienten mit pathologischer Manometrie und normalem Refluxindex versuchten wir, mit Hilfe des histologischen Befundes eine genauere Wertung bezüglich der Diagnosestellung vornehmen zu können. In der Tabelle 1 sind die manometrischen, histologischen und szintigraphischen Befunde dieser 6 Patienten aufgelistet. Bei 3 Patienten (Nr. 1, 2 und 3) mit unauffälligem Histologiebefund lagen die Refluxindices im Normbereich, bei 1 Patienten allerdings (Nr.3) wies die verzögerte Ösophaguspassage auf eine Ösophagusfunktionsstörung hin. Da aus einem negativen Histologiebefund nicht der Schluß gezogen werden kann, es läge kein gastroösophagealer Reflux vor, kann bei diesen 3 Patienten nicht sicher entschieden werden, ob falsch positive Manometrie - oder falsch negative Szintigraphie-Befunde vorliegen.

Bei 2 Patienten (Nr. 4 und 5) wurde in der feingeweblichen Untersuchung eine Ösophagitis festgestellt. Da bei einem dieser beiden Patienten eine hochgradig eingeschränkte Ösophagusclearance gemessen wurde, kann dieser Befund als richtig positiver Manometrie- und Szintigraphiebefund gesehen werden. Der andere Patient repräsentiert wohl ein falsch negatives Szintigraphie-Ergebnis.

Bei 47 Patienten wurde in der Auswertung der Manometrie eine Passagebeurteilung angegeben.

Die ÖFS stellte in 25 Fällen eine Passageverzögerung fest. Bei 21 dieser 25 Patienten wurde auch manometrisch eine Reduktion der Kontraktionsamplituden und/ oder das Auftreten segmentaler Kontraktionen beobachtet. Bei 9 Patienten, die szintigraphisch unauffällig waren, wurde vom Untersucher ein veränderter Peristaltikablauf beschrieben.

Inwieweit sich die manometrisch registrierten Veränderungen des Kontraktionsablaufes auf die tatsächliche Passage eines Bolus, wie sie im Rahmen der ÖFS gemessen wird, auswirken, kann mit Hilfe der Manometrie nicht beurteilt werden. Wir gehen davon aus, daß die szintigraphische Passagemessung der tatsächlichen Ösophaguspassage am ehesten entspricht und werten deshalb die in diesen 9 Fällen beobachteten Veränderungen der ösophagealen Motilität als Kontraktionsstörungen ohne nachteilige Wirkung, d.h. ohne Passageverzögerung, auf den ösophagealen Transit.

	Manometrie	Histologie	Szintigraphie	
	Refluxprov.	Ösophagitis	RI	P
Nr. 1	pos.	neg.	4.2	90
Nr. 2	pos.	neg.	2.9	90
Nr. 3	pos.	neg.	3.4	40
Nr. 4	pos.	pos.	4.6	87
Nr. 5	pos.	pos.	4.0	10
Nr. 6	pos.	n.g.	4.0	67

Tabelle 1: Auflistung der Patienten mit manometrisch positiver Refluxprovokation und normalem Refluxindex unter Berücksichtigung der histologischen Befunde und der szintigraphisch gemessenen Ösophaguspassage

RI = Refluxindex

P = Ösophaguspassage

n.g. Untersuchung wurde nicht durchgeführt

2.1.4.1 Vergleichbare Untersuchungsergebnisse aus der Literatur

Einen direkten Vergleich zwischen der manometrischen und der szintigraphischen Untersuchung gab es bislang nicht.

Die manometrische Untersuchung stützte sich lange auf die Tonusmessung des UÖS, da von Haddad (1970) eine signifikante Korrelation der am gastroösophagealen Übergang gemessenen Druckwerte und der Refluxausprägung beschrieben wurde. Als Referenzverfahren wählte Haddad den Säureperfusionstest nach Bernstein und die Ösophagoskopie. Endoskopisch ließ er bereits Zeichen der Hyperämie als Kriterium einer Ösophagitis gelten. Der Säureperfusionstest kann nur einen Anhalt für die Säureempfindlichkeit der Schleimhaut vermitteln und ist bei positivem Ausfall kein verlässliches Indiz für einen gastroösophagealen Reflux. Battle et al (1972) geben die Sensitivität des Säureperfusionstestes unter Anwendung der Endoskopie als Referenzverfahren mit 42% an. Allerdings lag bei 47% der Patienten nur eine Ösophagitis Grad I vor, so daß unter alleiniger Berücksichtigung der sicher pathologischen endoskopischen Befunde die Sensitivität des Säureperfusionstestes höher sein kann.

Haddad stellte ebenfalls fest, daß bei derselben Versuchsperson während verschiedener manometrischer Untersuchungen verschiedene Sphinkterdrucke gemessen werden, so daß eine einmalige Druckmessung wegen der von verschiedenen Faktoren abhängigen physiologischen Druckschwankungen von nur begrenzter Aussagekraft ist.

Mehrere Untersucher unternahmen in den letzten Jahren den Versuch, die Sensitivität der Manometrie, insbesondere durch die Messung des Sphinktertonus, zu ermitteln.

Benz et al (1972) fanden bei 83% der Patienten mit typischer Refluxsymptomatik einen erniedrigten Sphinktertonus.

Thurer et al (1974) konnten bei positiven Ausfall des Säurerefluxtestes als Referenz bei 62% einen normalen Tonus des UÖS feststellen.

Demeester und Johnson (1976) ermittelten nur bei 34% der Patienten mit ausgeprägter Refluxsymptomatik einen erniedrigten Sphinktertonus.

Behar et al (1976) fanden keinen signifikanten Unterschied am Basaltonus des UÖS zwischen gesunden und symptomatischen Patienten.

Auch Krejs et al (1976) stellten bei der Mehrzahl der Patienten einen normalen Tonus des UÖS fest und wiesen darauf hin, daß die Fähigkeit des UÖS, auf Anstieg des intraabdominellen Druckes mit Druckerhöhung zu reagieren, wichtiger ist als der Basaltonus des UÖS.

Welch et al (1980) untersuchte manometrisch Patienten mit und ohne histologisch nachweisbare Entzündung.

Mit symptomatischem Reflux, aber ohne Entzündung waren die Sphinkterdrucke normal, mit Entzündung immer erniedrigt.

Aus den vorangegangenen Ausführungen läßt sich folgern, daß die Sensitivitätsangaben früherer Jahre von verschiedenen Untersuchern mit Verfeinerung der Methodik und der Anwendung strengerer Referenzverfahren wie des Säurerefluxtests nicht nachvollzogen werden konnten. Seit nachgewiesen wurde, daß im Stadium der Refluxkrankheit ohne entzündliche Folgen keine Tonuserniedrigung im UÖS registriert werden kann, fällt für dieses Krankheitsstadium die Möglichkeit, von einer Tonuserniedrigung auf potentiellies Auftreten von gastroösophagealen Reflux schließen zu können, weg.

Als diagnostische Möglichkeiten im Stadium der Refluxkrankheit ohne morphologische Refluxfolgen bleiben die Diagnoseverfahren, die den gastroösophagealen Reflux direkt nachweisen, nämlich die Röntgenuntersuchung, die pH-Metrie und die ÖFS.

2.1.5 Röntgen

2.1.5.1 Wertung der eigenen Ergebnisse

Bei 207 Patienten wurde neben der ÖFS ein Ösophagusbreischluck meist im Rahmen einer Magenbreipassage durchgeführt.

114 Patienten zeigten weder im Röntgen noch in der Refluxmessung einen gastroösophagealen Reflux.

Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Passagemessung blieben noch 80 Patienten röntgenologisch und szintigraphisch unauffällig. Gemeinsame pathologische Befunden erstellten die kombinierte ÖFS und die Röntgenuntersuchung nur in 13% der Fälle, in 46% erhob nur die ÖFS einen pathologischen Befund. Bei unauffälliger Szintigraphie konnte in 3% röntgenologisch ein Reflux gesehen werden. Dabei handelte es sich um 6 Patienten, für deren genauere Klassifikation wir auf die histologischen Befunde zurückgriffen. Die röntgenologischen, histologischen und szintigraphischen Befunde sind in der Tabelle 2 aufgelistet.

	Röntgen	Histologie	Szintigraphie	
	Reflux	Ösophagitis	RI	P
Nr.1	pos.	neg.	3.5	96
Nr.2	pos.	neg.	4.7	82
Nr.3	pos.	n.g.	2.3	85
Nr.4	pos.	n.g.	2.5	87
Nr.5	pos.	n.g.	2.0	90
Nr.6	pos.	n.g.	3.5	84

Tabelle 2: Auflistung der Patienten mit röntgenologisch positivem Reflux und normaler ÖFS unter Berücksichtigung der histologischen Befunde

RI	=	Refluxindex
P	=	Ösophaguspassage
n.g.	=	Untersuchung wurde nicht durchgeführt

Leider lag eine histologische Untersuchung nur in 2 Fällen vor. Sie erbrachte beide Male einen unauffälligen Befund. Da bei fehlender Ösophagitis dennoch gastroösophagealer Reflux vorliegen kann, hilft der histologische Befund hier nicht weiter, die diskrepanten röntgenologischen und szintigraphischen Ergebnisse näher zu klassifizieren. Durch übereifrige Mitarbeit des Patienten kann bei der Refluxprovokation ein gastroösophagealer Reflux ausgelöst und röntgenologisch auch beobachtet werden, der keinen Krankheitswert in sich birgt. Möglicherweise sind diese 6 positiven röntgenologischen Befunde auf diese Weise zustande gekommen und entsprechen damit falsch positiven Befunden.

Ausgehend von der bereits ermittelten hohen Sensitivität der ÖFS berechnen wir, wie bereits für die Manometrie, die Sensitivität der Röntgenuntersuchung an der ÖFS. Die Sensitivität war mit 28% - die 6 pathologischen Ergebnisse der Röntgenuntersuchung bei normaler ÖFS gingen in Ermangelung einer genaueren Klassifikation nicht in die Berechnung mit ein - sehr niedrig und stellt in einem für den Kliniker sehr unbefriedigenden Ausmaß die Diagnose eines pathologischen gastroösophagealen Refluxes.

2.1.5.2 Vergleichbare Untersuchungsergebnisse aus der Literatur

Direkte Vergleiche zwischen der ÖFS und der Röntgenuntersuchung gab es bislang nicht.

Über den Wert der Röntgenuntersuchung, gemessen an der Ausprägung der klinischen Symptomatik sowie an endoskopischen Befunden, existieren zum Teil sehr unterschiedliche Aussagen.

Im Vergleich zur Symptomausprägung variieren die Sensitivitätsangaben von 18.6% bei Junginger et al (1978) bis 58% bei Demeester und Johnson (1976). Dieser von Demeester und Johnson angegebene Prozentsatz gilt jedoch nicht für alle symptomatischen Patienten, sondern nur für die Patienten, die in ihrer klinischen Symptomatik dem höchsten Symptomen-"Score" entsprechen, so daß bei Berücksichtigung aller unter refluختypischen Beschwerden leidender Patienten ein niedriger Prozentsatz zu erwarten ist.

Euler und Byrne (1981) ermittelten bei symptomatischen und asymptomatischen Probanden genauso häufig richtig positive und falsch negative Resultate, nämlich in etwa 50%. Man muß diesen Ergebnissen zufolge davon ausgehen, daß sowohl beim Nachweis als auch beim Ausschluß eines gastroösophagealen Refluxes in etwa der Hälfte der Fälle mit einer falschen röntgenologischen Diagnose gerechnet werden muß.

Die Aussagekraft vorgenannter Untersuchungen ist wegen der bereits angesprochenen Problematik der Validierung einer Methode anhand der klinischen Symptomatik jedoch eingeschränkt. Von größerer Aussagekraft ist die endoskopische Diagnose einer Ösophagitis als Referenz für die Validierung des Röntgens. Hier muß allerdings berücksichtigt werden, daß häufig endoskopisch nur eine Verdachtsdiagnose gestellt werden kann bzw. trotz eines unauffälligen Endoskopiebefundes ein gastroösophagealer Reflux vorliegen kann. Sog. "falsch positive" Röntgenbefunde im Vergleich zur Endoskopie dürfen deshalb nicht so gewertet werden.

Battle et al (1972) geben eine Sensitivität der Röntgenuntersuchung gemessen an Endoskopiebefunden, die jedoch bezüglich ihres Schweregrades nicht näher klassifiziert werden, von 20% an.

Die Treffsicherheit (richtig positive und richtig negative Befunde) schwankt zwischen 37% bei Strawn et al (1979) und 58% bei Witte (1978).

Aus den vorhergehenden Ausführungen ist zu ersehen, daß die Röntgenuntersuchung wegen mangelnder Sensitivität, die nicht nur wir feststellen mußten und die von verschiedenen anderen Untersuchern bestätigt wurde, in der Refluxdiagnostik eine kaum brauchbare Methode darstellt und sich ihre Aussagekraft auf die Darstellung der anatomischen Gegebenheiten wie Hiatushernien und Identifikation von Passagehindernissen beschränkt und bei dieser Indikationsstellung sinnvoll und mit diagnostischem Erfolg eingesetzt werden kann.

2.2 Die ÖFS im Vergleich zur Ausprägung der klinischen Symptomatik

Die im Rahmen dieser Arbeit szintigraphisch untersuchten Patienten wurden in drei Symptomengruppen eingeteilt.

Eine Gruppe umfaßt die beschwerdefreien Patienten. Es handelt sich um 26 Patienten, die im Rahmen der postoperativen Nachsorge oder einer anderen Erkrankung auf gastroösophageale Funktionsstörungen hin untersucht wurden. In 13 Fällen ($\approx 50\%$) ergab die ÖFS einen pathologischen Befund. Bei diesen 13 Patienten handelt es sich um 3 Patienten mit Z.n. Ulcus duodeni oder ventriculi, 1 Patienten mit einer Hiatusgleithernie, 2 Patienten mit Gastritis, 4 Patienten mit Z.n. selektiver proximaler Vagotomie mit oder ohne Plyroplastik, 2 Patienten mit Z.n. Magenresektion und 1 Patienten mit Z.n. Antireflux-Operation. In Tabelle 3 sind die szintigraphischen Ergebnisse dieser 13 Patienten aufgelistet.

Nur in 5 Fällen wurde ein pathologischer Refluxindex gemessen. Alle 5 Patienten waren hinsichtlich ihrer Magensäuresekreptionslage hypazid bzw. anazid (Nr.11) als Folge einer Vagotomie, so daß möglicherweise durch fehlende Säure trotz Reflux keine Beschwerden auftraten. Bei 10 Patienten hingegen traten z.T. deutliche Passagestörungen auf, die z.T. durch Denervierung mittels Vagotomie bzw. durch mechanische Antirefluxbarrieren bei zu starker Einengung der Cardia erklärt werden können.

Da sich die ÖFS in der Validierung anhand mehrerer Referenzverfahren, wie im Abschnitt V 2.1 erläutert, als hoch sensitive Methode in der Diagnostik von Ösophagusfunktionsstörungen erwiesen hat, darf man bei diesen szintigraphischen Ergebnissen davon ausgehen, daß Beschwerdefreiheit nicht mit einer normalen Ösophagusfunktion gleichzusetzen ist.

ÖFS

	Reflux	Passage
Nr. 1	<u>9.2</u>	84
Nr. 2	5.0	<u>66</u>
Nr. 3	<u>5.5</u>	90
Nr. 4	1.1	<u>72</u>
Nr. 5	<u>6.6</u>	<u>38</u>
Nr. 6	<u>5.1</u>	<u>37</u>
Nr. 7	2.1	<u>76</u>
Nr. 8	2.3	<u>70</u>
Nr. 9	3.8	<u>60</u>
Nr. 10	4.1	<u>29</u>
Nr. 11	<u>6.2</u>	90
Nr. 12	3.2	<u>70</u>
Nr. 13	2.3	<u>75</u>

Tabelle 3: Auflistung der szintigraphischen Befunde bei 13 beschwerdefreien Patienten
(pathologische Werte sind unterstrichen)

Die zweite Gruppe umfaßt die Patienten mit nicht-refluxtypischen Beschwerden. Wir verstehen darunter Symptome wie Nüchternschmerz, Völlegefühl und epigastrische Schmerzen. Letztere werden von manchen Autoren als wichtiges Refluxsymptom aufgeführt, von uns aber nicht für reflux-typisch gehalten, da epigastrische Schmerzen von jedem in Oberbauch oder Thorax lokalisiertem Organ verursacht werden können.

Mit 46% wurde in einem ähnlich hohen Prozentsatz wie in der Gruppe der beschwerdefreien Patienten szintigraphisch die Diagnose einer Ösophagusfunktionsstörung gestellt.

In der Gruppe der Patienten mit reflux-typischen Beschwerden fiel die ÖFS in 72% pathologisch aus. Als reflux-typisch gelten Sodbrennen (auch retrosternal), Regurgitation und Dysphagie als Zeichen einer peptischen Ösophagusstenose. Daß in 28% szintigraphisch kein pathologischer Befund erhoben wurde, zeigt unserer Meinung nach auf, daß selbst bei sog. reflux-typischen Symptomen gastroösophagealer Reflux nicht als selbstverständlich vorausgesetzt werden darf, wie dies viele Untersucher tun, die die von ihnen durchgeführten Untersuchungsmethoden anhand des Symptomenbildes validieren. Eine solche Werteinstufung einer Untersuchungsmethode erscheint nach unseren Ergebnissen nicht gerechtfertigt.

Diese Aussage wird bestätigt von Skinner (1966), der bei 207 von 226 Patienten mit peptischer Ösophagusstenose vor Auftreten der Dysphagie keine wesentlichen Beschwerden fand, die die Patienten veranlaßt hätten, einen Arzt zu konsultieren. Auch Skinner schließt daraus auf mangelnde Verlässlichkeit der Symptomatik bezüglich Schwere und Bedeutung des gastroösophagealen Refluxes.

Demeester et al (1980) verweisen auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 45% bei Diagnosestellung anhand der klinischen Symptomatik.

Bei Berücksichtigung dieser Aussagen und unserer Ergebnisse scheint es nicht gerechtfertigt, Validierungen bestimmter Methoden an Typ und Ausprägung des Beschwerdebildes vorzunehmen, wie dies in vielen Arbeiten aus der Literatur der Fall war.

Ergebnisse von Arbeiten, die unter dem Aspekt der Symptomausprägung ermittelt wurden, müssen deshalb kritisch auf ihren Aussagewert hin betrachtet werden.

3. Die Rolle der Magensäuresekretion für Entstehung und Ausprägung der Refluxkrankheit

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 185 Magensäuresekretionsanalysen durchgeführt, um einen eventuellen Einfluß der Säuresituation auf das Ausmaß von Ösophagusfunktionsstörungen zu eruieren.

Unabhängig davon, ob die Säurekonzentration im Magen normal, erhöht oder erniedrigt gemessen wurde, wurde in diesen drei Gruppen in der gleichen Häufigkeit (in etwa 50%) eine Ösophagusfunktionsstörung gefunden. In der Gruppe der anaziden Patienten wurde etwas häufiger ein pathologischer Befund erhoben (in 77%), allerdings bei der im Vergleich zu den anderen drei Gruppen niedrigen Fallzahl von n=13.

Ausgehend von diesem Ergebnis muß der Schluß gezogen werden, daß im Gegensatz zur traditionellen Lehrmeinung die Hyperchlorhydrie des Magens nicht mit der Schwere der Refluxkrankheit korreliert.

Damit können wir das Ergebnis einer Arbeit von Csendes et al (1974) bestätigen.

4. Die Rolle der Magenentleerung für Entstehung und Ausprägung der Refluxkrankheit

Die bei 164 Patienten an die ÖFS angeschlossene szintigraphische Magenentleerungsstudie erbrachte in 105 Fällen eine verzögerte, in 27 Fällen eine beschleunigte und in 32 Fällen eine normale Magenentleerung.

Sowohl bei Verzögerung als auch bei Beschleunigung der Magenpassage fiel die ÖFS in etwa der Hälfte der Fälle pathologisch aus. Auch für die Patienten mit normaler Magenentleerung fand sich in 37% eine Ösophagusfunktionsstörung.

Da unabhängig von einer Magenentleerungsstörung jeweils in ungefähr 50% der Fälle ein pathologischer Szintigraphiebefund ermittelt wurde, kann nicht sicher bestätigt werden, ob eine verzögerte Magenentleerung, wie in der Literatur mehrfach gefordert, in der Pathogenese der Refluxkrankheit eine Rolle spielt.

Man kann jedoch davon ausgehen, daß bei einer gestörten Magenentleerung, sei sie nun verzögert oder beschleunigt, als Ausdruck einer Funktionsstörung des oberen Gastrointestinaltraktes in ca. 50% eine Mitbeteiligung des Ösophagus festgestellt werden kann.

Dies entspricht auch den Ergebnissen einer Arbeit von Behar und Ramsey (1978), die bei 43% der Patienten mit symptomatischem Reflux eine Magenentleerungsverzögerung fanden.

5. Die ÖFS in der Differentialdiagnose des retrosternalen Schmerzes - Kasuistik

Der retrosternale brennende Schmerz mit oder ohne Ausstrahlung stellt den Diagnostiker vor ein schwieriges differentialdiagnostisches Problem.

In erster Linie ist an eine kardiale Ursache zu denken. Jedoch lassen sich Angina pectoris und gastroösophageale Refluxkrankheit aufgrund ihrer Symptome oft nur schwer voneinander unterscheiden. Eine Abgrenzung der beiden Krankheitsbilder ist jedoch im Hinblick auf Therapie und Prognose außerordentlich wichtig.

Eine Koronarinsuffizienz, die typischerweise Ausdruck findet in belastungsabhängig auftretenden retrosternalen Schmerzen, kann sich auch als sog. atypische bzw. instabile Angina pectoris, d.h. nicht-belastungsabhängiges Auftreten der Beschwerden auch in Ruhe, manifestieren und so zum differentialdiagnostischen Problem werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 6 Patienten aus einer kardiologischen Spezialklinik auf ihre Ösophagusfunktion hin untersucht. Alle 6 Patienten klagten über häufig nachts und z.T. lageabhängig auftretende, sich im Liegen verstärkende Schmerzen. Der Schmerzcharakter variierte zwischen starkem Brennen und retrosternalem Druckgefühl.

Obwohl in 5 Fällen ergometrisch kein pathologischer Befund erhoben werden konnte - in einem Fall traten bereits bei geringer Belastung deutliche Repolarisationsstörungen in den Brustwandableitungen auf -, wurde dennoch vor Abklärung etwaiger anderer als kardialer Ursachen ein Koronarangiogramm durchgeführt.

Bei dem Patienten mit pathologischem Belastungs-EKG fiel auch die koronarangiographische Untersuchung pathologisch aus. Bei den anderen 5 Patienten konnte mit Hilfe der invasiven Diagnostik keine Veränderung an den Herzkranzgefäßen gefunden werden.

Bei der anschließend durchgeführten ÖFS ergab sich für die 5 letztgenannten Patienten ein pathologischer Befund. Der Patient mit pathologischem Angiogramm war szintigraphisch unauffällig.

In Tabelle 4 sind die szintigraphischen, ergometrischen und angiographischen Befunde dieser 6 Patienten aufgeführt.

	ÖFS		Ergometrie	Angiographie
	Reflux	Passage		
Nr. 1	<u>8.4</u>	88	neg.	neg.
Nr. 2	<u>5.6</u>	<u>21</u>	neg.	neg.
Nr. 3	3.2	30	neg.	neg.
Nr. 4	<u>10.1</u>	<u>70</u>	neg.	neg.
Nr. 5	<u>6.7</u>	<u>30</u>	neg.	neg.
Nr. 6	4.0	80	pos.	pos.

Tabelle 4: Überblick über die Ergebnisse der ÖFS, Ergometrie und Koronarangiographie bei 6 koronarangiographisch untersuchten Patienten
(die pathologischen Szintigraphiefunde sind unterstrichen)

Bei Patient Nr. 1 wurde röntgenologisch eine axiale Hiatusgleithernie festgestellt. Endoskopisch fand sich keine Ösophagitis. Weitere Befunde liegen nicht vor.

Unauffällige endoskopische und röntgenologische Befunde wurden auch für Patient Nr. 2 erhoben.

Der Patient Nr. 3 wurde neben der ÖFS nur einer Magendarmpassage, die einen Normalbefund ergab, unterzogen.

Die Patienten Nr. 4 und Nr. 5 wurden sowohl endoskopierte als auch manometriert und geröntgt. In einem Fall (Nr. 4) konnte röntgenologisch eine fixierte axiale Hernie gefunden werden. Bei beiden Patienten ließen sich manometrisch deutlich Peristaltikstörungen mit segmentalen Kontraktionen und bei Patient Nr. 5 auch eine Reduktion der Kontraktionsamplituden beobachten. Von Patient Nr. 6 liegen neben den szintigraphischen und kardiologischen Befunden keine weiteren Untersuchungsergebnisse vor.

Aufgrund der Schilderung dieser Fälle kann festgestellt werden, daß in allen 5 Fällen mit unauffälligen kardiologischen Befunden bei atypischer Angina-pectoris-Symptomatik die ÖFS Funktionsstörungen des Ösophagus diagnostizieren konnte, die eine Erklärung für die Beschwerden der Patienten geben können, während weder endoskopisch eine Ösophagitis noch röntgenologisch ein gastroösophagealer Reflux beobachtet werden konnte, manometrisch jedoch die szintigraphischen Resultate sich bestätigen ließen.

In dem einen Fall eines Patienten mit pathologischem Angiogramm brachte die ÖFS einen Normalbefund.

Man muß sich angesichts dieser Ergebnisse die Frage stellen, ob eine invasive Diagnostik wie eine Koronarangiographie bei eher atypischer Symptomatik nicht zurückhaltender indiziert werden sollte, wenn die im Vorfeld der kardiologischen Diagnostik durchgeführten Untersuchungen wie Ergometrie und Thalliumszintigraphie des Herzens unauffällige Befunde ergeben, und mit der ÖFS eine aussagekräftige, nicht-invasive Methode für die Erkennung ösophagealer Funktionsstörungen, die differentialdiagnostisch in solchen Fällen mitberücksichtigt werden sollten, vorliegt. So würde vor dem Einsatz invasiver Methoden bereits eine Diagnosestellung möglich.

Da mit Hilfe der ÖFS bei unauffälligen Koronarangiogrammen eine Diagnosestellung möglich ist, muß in diesen Fällen nicht mehr mit den verschiedensten Hypothesen argumentiert werden, um bei normalem Angiogramm dennoch eine kardiale Ursache der Beschwerden zu erklären. Diese Theorien reichen von Koronararterienspasmus über Erkrankung der kleinen intramyokardialen Gefäße, Defekte in der Sauerstoff-Hämoglobin-Dissoziation, Kardiomyopathie bis hin zur Möglichkeit der Fehlinterpretation angiographischer Befunde und psychosomatischen Faktoren (Herman et al 1973).

Bei unauffälligen kardiologischen Befunden der Ergometrie und Thalliumszintigraphie und bei pathologischer ÖFS kann unserer Meinung nach auf die Durchführung einer Koronarangiographie verzichtet werden.

Man darf natürlich nicht so weit gehen und bei retrosternaler Schmerzsymptomatik und pathologischer ÖFS auf kardiologische Diagnostik verzichten, da neben einer Ösophagusfunktionsstörung auch eine Koronarinsuffizienz vorliegen kann. Kappeler et al (1976) wiesen darauf hin, daß bei Angina-pectoris-Patienten eine verminderte Säureclearance des Ösophagus wie bei Refluxpatienten besteht, für die jedoch noch keine sichere Erklärung gefunden werden konnte.

Wenn also die Selbstreinigungsfähigkeit des Ösophagus bei Koronarinsuffizienz gestört ist, darf bei szintigraphisch gemessener Passageverzögerung eine Koronarinsuffizienz nicht ausgeschlossen werden, wenn nicht die Ergometrie und das Thalliumszintigramm eine normale Durchblutungsreserve des Herzens bestätigen konnten.

6. Empfehlung des diagnostischen Vorgehens beim Verdacht auf eine Ösophagusfunktionsstörung

Ausgehend von der gebotenen Symptomatik wird man zwei verschiedene diagnostische Wege einschlagen.

Steht die Dysphagie im Vordergrund, empfiehlt es sich, sich mit Hilfe der Röntgenuntersuchung einen Überblick über die anatomischen Gegebenheiten zu verschaffen. Fällt röntgenologisch ein Passagehindernis auf, kann auf eine endoskopische Betrachtung mit anschließender feingeweblicher Untersuchung suspekter Areale nicht verzichtet werden. Sind die röntgenologischen und endoskopischen Untersuchungsergebnisse unauffällig, soll eine ÖFS zur Sicherung einer Ösophagusfunktionsstörung durchgeführt werden.

Bei Überwiegen sog. "reflux-typischer" Symptome mit retrosternalem Brennen und Regurgitation, sollte differentialdiagnostisch in zwei Richtungen vorgegangen werden. Zum einen ist als mögliche Schmerzursache an eine koronare Herzerkrankung, zum anderen an eine Ösophagusfunktionsstörung zu denken.

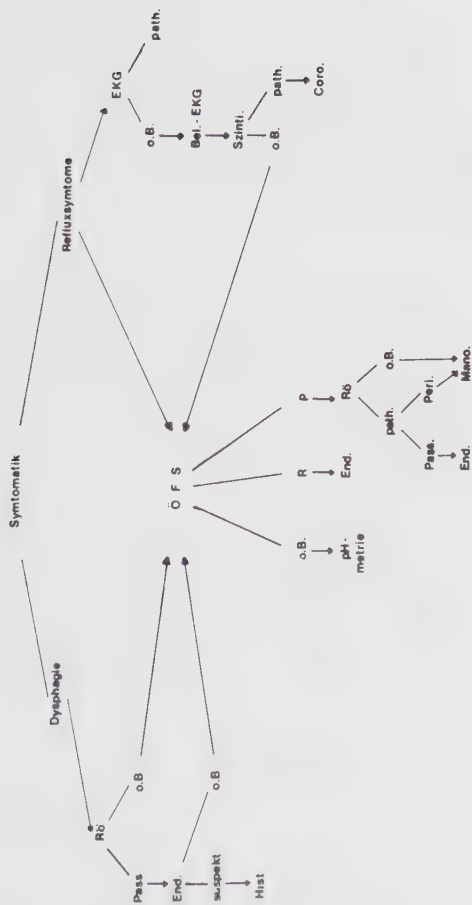
Zum Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung werden stufenweise EKG, Belastungs-EKG und Thalliumszintigraphie des Herzens durchgeführt. Führt keine dieser drei Untersuchungen zu einem pathologischen Ergebnis bzw. sind EKG und Belastungs-EKG unauffällig, muß an eine Ösophagusfunktionsstörung gedacht werden. Als einfache, sensitive Methode steht hier die ÖFS zur Verfügung. Erbringt die szintigraphische Untersuchung einen unauffälligen Befund, bietet sich als möglicherweise aussagekräftigere Untersuchungsmethode, weil sie über einen längeren Zeitraum durchgeführt und so auch intermittierend auftretenden gaströsophagealen Reflux erfassen kann, die 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie an.

Ist der Refluxindex pathologisch erhöht (mit oder ohne Passageverzögerung), kann, um die Ausprägung bereits bestehender Refluxfolgen zu dokumentieren und daraus eventuell eine Operationsindikation abzuleiten, die Ösophagoskopie mit Biopsie angeschlossen werden. Bei alleiniger Verzögerung der Ösophagusclearance muß berücksichtigt werden, daß nicht nur aus Refluxfolgen eine verminderte Selbstreinigungsfähigkeit des Ösophagus resultieren kann, sondern daß auch Störungen myogener oder neurogener Genese oder Veränderungen des Bindegewebes wie z.B. bei der Sklerodermie Ursachen einer verzögerten Ösophaguspassage repräsentieren können. Hier sollte röntgenologisch zunächst nach einem Passagehindernis gefahndet werden. Fällt ein Passagehindernis auf, muß dieses endoskopisch und histologisch abgeklärt werden. Weist die röntgenologische Untersuchung auf Störungen der Ösophagusperistaltik hin oder fällt sie negativ aus, ist in diesem Fall eine den Bewegungsablauf des Ösophagus erfassende Funktionsprüfung wie die Manometrie erforderlich.

Wir weisen der kombinierten ÖFS in der Diagnostik ösophagealer Funktionsstörungen eine zentrale Screening-Rolle zu, von deren Ergebnissen abhängig weitere diagnostische Schritte eingeleitet werden.

Unserer Meinung nach ist dies gerechtfertigt, da die ÖFS sich als hoch sensitive, mit wenig Strahlenbelastung verbundene, in jeder nach dem heutigen Standard ausgerüsteten nuklearmedizinischen Abteilung einfach und kostengünstig und für den Patienten selbst wenig belastende Untersuchung darstellt.

In der folgenden Abbildung ist der von uns vorgeschlagene Diagnostikplan schematisch dargestellt.



VI. ZUSAMMENFASSUNG

Um die Leistungsfähigkeit der szintigraphischen Untersuchung des Ösophagus in der Diagnostik ösophagealer Funktionsstörungen und die Aussagekraft der kombinierten Ösophagusfunktionsszintigraphie im Vergleich zur alleinigen Refluxmessung aufzuzeigen, wurde bei 248 Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen systematisch eine kombinierte Ösophagusfunktionsszintigraphie, bestehend aus Passagemessung eines ^{99m}Tc -DTPA-Bolus durch den Ösophagus und anschließender Refluxprüfung, durchgeführt.

Die Validierung der Methodik, die jeweils für die alleinige Refluxmessung und die kombinierte ÖFS vorgenommen wurde, erfolgte anhand der Ergebnisse der 24-Stunden-Langzeit-pH-Metrie bei 16 Patienten, anhand der histologisch gesicherten Ösophagitis bei 55 Patienten, sowie anhand der endoskopisch diagnostizierten Ösophagitis Grad II - IV bei 32 Patienten.

Die Sensitivität der kombinierten ÖFS übertraf mit 92% (gemessen an der Langzeit-pH-Metrie), 89% (gemessen an der Histologie) und 100% (gemessen an der Endoskopie) die für die alleinige Refluxmessung ermittelte Sensitivität von jeweils 85% (Langzeit-pH-Metrie), 65% (Histologie) und 78% (Endoskopie).

Die Spezifität konnte nicht überprüft werden, da gesunde Probanden der Strahlenbelastung einer nuklearmedizinischen Untersuchung nicht ausgesetzt werden dürfen.

Da sich die ÖFS als hoch sensitives Diagnostikum gezeigt hatte, wurden sowohl für die Röntgenuntersuchung als auch für die Manometrie eine Validierung anhand der ÖFS vorgenommen.

Für die Röntgenuntersuchung ließ sich eine Sensitivität von nur 28%, für die manometrische Refluxprovokation im Rahmen der Vier-Punkt-Manometrie eine Sensitivität von 69% und für die Beurteilung der Ösophaguspassage bei Zugrundelegung manometrischer Peristaltikprofile eine Sensitivität von 83% feststellen.

In Abhängigkeit von der Ausprägung und der Art der Beschwerden kann selbst bei sog. refluxtypischen Beschwerden (bei n=121) nur in 72% der Fälle eine Ösophagusfunktionsstörung diagnostiziert werden. Dagegen fand sich bei 50% der beschwerdefreien Patienten (bei n=26) szintigraphisch der Hinweis auf eine beeinträchtigte Ösophagusfunktion. Es erscheint deshalb nicht gerechtfertigt, vom Symptomenbild auf die Ausprägung der Funktionsstörung zu schließen.

Um zu klären, inwiefern eine Magenentleerungsstörung an Entstehung bzw. Ausprägung eines gastroösophagealen Refluxes beteiligt ist, wurde bei 164 Patienten im Anschluß an die ÖFS eine szintigraphische Magenentleerungsstudie durchgeführt. Es zeigte sich, daß bei Patienten mit Magenentleerungsstörung (sowohl bei verzögerter als auch bei beschleunigter Magenentleerung) mit einer Häufigkeit von 50% mit einer zusätzlichen Ösophagusfunktionsstörung zu rechnen ist.

Die Säuresekretionslage, die bei 185 Patienten überprüft wurde, zeigte, daß bei unabhängig von der sezernierten Magensäure bei Norm-, Hyper- oder Hypazidität in derselben Häufigkeit Ösophagusfunktionsstörungen anzutreffen sind.

Eine Kasuistik über 6 Patienten mit atypischer Angina pectoris untermauert die Forderung nach dem Einsatz der ÖFS in der Differentialdiagnose atypischer Angina-pectoris-Symptomatik.

Die kombinierte ÖFS nimmt nach den Ergebnissen dieser Arbeit als Screening-Methode in der Diagnostik ösophagealer Funktionsstörungen eine zentrale Position ein.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

BARRISON IG, TREWBY PN, KANE SP (1980)
Esophageal ulceration due to emepromium bromide
Endoscopy 12 : 197

BARTLETT K (1974)
Gastroesophageal reflux: A panel by correspondence
Arch Surg 100 : 16

BATTLE WS, NYHUS LM, BOMBECK CT (1973)
Gastroesophageal reflux
Ann Surg 177 : 560

BEHAR J, BIANCINI P, SPIRO HM, STORER EH (1974)
Effect of fundoplication on lower esophageal sphincter (LES) competence
Gastroenterology 67 : 209

BEHAR J, BIANCINI P, SHEAHAN DG (1976)
Evaluation of esophageal tests in the diagnosis of reflux esophagitis
Gastroenterology 71 : 9

BEHAR J, RAMSEY G (1978)
Gastric emptying and antral motility in reflux esophagitis
Gastroenterology 74 : 253

BENZ LJ, HOOTKIN LA, MARGULIES S, DONNER MW, CAUTHORNE RT,
HENDRIX TR (1972)
A comparison of clinical measurements of gastroesophageal reflux
Gastroenterology 62 : 1

BLUM AL, KREJS GJ (1976)
Säureperfusion und pH-Metrie
In: Funktionsstörungen der Speiseröhre, Hrsg. R. Siewert, A. Blum,
F. Waldeck
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York : 125

BLUM AL, SIEWERT R (1976)
Pathogenese, Diagnostik und konservative Therapie der Refluxkrankheit
In: Funktionsstörungen der Speiseröhre, Hrsg. R. Siewert, A. Blum,
F. Waldeck
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York : 202

BLUM AL (1978)

Die Refluxkrankheit aus internistischer Sicht

Chirurg 49 : 129

BOMBECK CT, DILLARD DH, NYHUS LM (1966)

Muscular anatomy of the gastroesophageal junction and the role of the phrenoesophageal ligament.

Autopsy study of sphincter mechanism.

Ann Surg 164 : 643

BOOTH DJ, KEMMERER WT, SKINNER DB (1968)

Acid clearing from the distal esophagus

Arch Surg 96 : 731

BOSCH A, DIETRICH R, LANARO AE, FRIAS Z (1977)

Modified scintigraphic technique for the dynamic study of the esophagus

Int J Nucl Med Biol 4 : 195

BRANICKI FJ, EVANS DF, OGILVIE AL, ATKINSON M, HARDCASTLE JD (1982)

Ambulatory monitoring of esophageal pH in reflux esophagitis using a portable radiotelemetry system

Gut 23 : 992

BRON B (1981)

Physiopathologie, diagnostic et traitement du reflux oesophagien

Schweiz med Wschr 111 : 272

CARO G (1976)

Allgemeine radiologische Untersuchungstechnik

In: Funktionsstörungen der Speiseröhre, Hrsg. R. Siewert, A. Blum, F. Waldeck

Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York : 75

CASTELL DO, HARRIS LD (1970)

Hormonal control of gastroesophageal sphincter strength

New Engl j med 282 : 886

CASTELL DO (1975)

The lower esophageal sphincter

Amer Intern Med 83 : 390

CHAUDHURI TK (1974)

Use of 99m - Tc - DTPA for measuring gastric emptying time
J Nucl Med 15 : 391

CLARK J, MOOSSA AR, SKINNER DB (1976)

Pitfalls in the performance and interpretation of esophageal
function tests
Surg Clin N Am 56 : 29

COLLINS FJ, MATTHEWS HR, BAKER SE, STRAKOVA JM (1979)

Drug-induced esophageal injury
Brit Med J 1979/1 : 1673

CORRAZZIARI E, POZZESSERE C, DANI S, ANZINI F, TORSOLI A
(1978)

Intraluminal pH and esophageal motility
Gastroenterology 75 : 275

CRUMMY AB (1966)

The water test in the evaluation of gastroesophageal reflux: Its
correlation with pyrosis
Radiology 87 : 501

CSENDES A, LARRAIN A, URIBE P (1974)

Gastric acid secretion in patients with symptomatic esophageal
reflux and patients with esophageal strictures
Ann Surg 179 : 119

DEMEESTER TR, JOHNSON LF (1976)

The evaluation of objective measurements of gastroesophageal
reflux and their contribution to patient management
Surg Clin N Am 56 : 39

DEMEESTER TR, WANG CJ, WERNLY JA, PELLEGRINI CA,
LITTLE AG, KLEMENTSCHITSCH P, BERMUDEZ G, JOHNSON LF,
SKINNER DB (1979)

Technique, indications and clinical use of 24 hour esophageal pH
monitoring
J Thorac Cardiovasc Surg 79 : 656

DONNER MW, SILBIGER ML, HOOKMAN P, HENDRIX TR (1966)

Acid - barium swallows in the radionographic evaluation of clinical
esophagitis
Radiology 87 : 220

DONNER MW (1976)

Spezielle Röntgendiagnostik von Funktionsstörungen der Speiseröhre
In: Funktionsstörungen der Speiseröhre, Hrsg. R. Siewert, A. Blum,
F. Waldeck
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York : 80

EDWARDS AW, THOMPSON H, STRAW DG, MISIEWICZ JJ, BENNETT JR,
TORRANCE B (1973)

Symposium on gastroesophageal reflux and its complications
Gut 14 : 233

EULER AR, BYRNE WJ (1981)

Twenty-four hour esophageal intraluminal pH probe testing: A comparative analysis
Gastroenterology 80 : 957

FAHRLÄNDER H (1981)

Pathophysiologie, Klinik und Therapie der gastroösophagealen Reflux-
krankheit
Schweiz med Wschr 111 : 550

FARRELL RL, ROLING GT, CASTELL DO (1974)

Cholinergic therapy of chronic heartburn. A controlled trial
Ann Intern Med 80 : 573

FERGUSON R, DRONFIELD MW, ATKINSON M (1979)

Cimetidine in treatment of reflux esophagitis with peptic stricture
Brit Med J 1979 / II : 472

FISHER RS, MALMUD LS, ROBERTS GS, LOBIS IF (1976)

Gastroesophageal (GE) scintiscanning to detect and quantitate
GE reflux
Gastroenterology 70 : 301

GALMICHE JP, GUILLARD JF, DENIS P, BOUSSAKR K,
LEFRANÇOIS R, COLIN R (1980)

Etude du pH oesophagien en période post-prandiale chez le sujet
normal et au cours du syndrome de reflux gastro-oesophagien.
Intérêt diagnostique d'un score de reflux acide
Gastroent Clin Biol 4 : 531

HADDAD JK (1970)

Relation of gastroesophageal reflux to yield sphincter pressure
Gastroenterology 58 : 175

HEBERER G, WITTE J (1976)

Refluxösophagitis: Fortschritte der Diagnostik und Therapie
Münch med Wschr 118 : 171

HEITMANN P (1976)

Der idiopathische diffuse Ösophagusspasmus
In: Funktionsstörungen der Speiseröhre, Hrsg. R. Siewert, A. Blum,
F. Waldeck
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York : 138

HEITMANN P (1977)

Diagnostisches Vorgehen bei Speiseröhrenerkrankungen
Internist 18 : 409

HERMAN MV, COHN PF, GORLIN R (1973)

Angina - like chest pain without identifiable cause
Ann Intern Med 79 : 445

HILL LD (1967)

An effective operation for hiatal hernia: An eight year appraisal
Ann Surg 166 : 681

HOFFMAN GC, VANSANT JH (1979)

The gastroesophageal scintiscan
Arch Surg 114 : 727

HOLLOWAY RH, WINNAN G, McCALLUM RW (1981)

Upper gastrointestinal motility
Amer J Gastroent 76 : 280

HUNDEGGER K (1984)

Diagnostische Bedeutung der Ösophagusfunktionsszintigraphie bei
progressiver systemischer Sklerodermie
Dissertation, München 1984

ISMAIL-BEIGI F, HORTON PF, POPE II CE (1970)

Histological consequences of gastroesophageal reflux in man
Gastroenterology 58 : 163

JUNGINGER T, TROST A, PICHLMAIER H (1978)

Vergleich der Wertigkeit der verschiedenen Methoden zur Diagnostik
des gastroösophagealen Refluxes
In: Chirurgisches Forum '78, Supplement 78, Hrsg. H. Junghans
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York : 1

KALKAY MN, CORDOBA I, PLEVY D (1975)
The nonreflux determinant of esophagitis
Amer J Gastroent 63 : 135

KAPPELER P, GIEGRIST PW, PETER P, KOELZ HR, KREJS GJ,
BLUM AL (1976)
Ösophagusfunktion bei Angina pectoris
Dtsch Med Wschr 101 : 1145

KAYE MD, SHOWALTER JP (1971)
Manometric configuration of the lower esophageal sphincter in normal
human subjects
Gastroenterology 61 : 213

KAYE MD (1977)
Postprandial gastroesophageal reflux in healthy people
gut 18 : 709

KAZEM I (1972)
A new scintigraphic technique for the study of the esophagus
Amer J Gastroent 115 : 681

KLINE MN, McCALLUM RW, CURRY N, STURDEVANT RAL (1975)
Effect of gastric alkalinization on lower esophageal sphincter pressure
and serum gastrin
Gastroenterology 68 : 1137

KREJS GJ, SEEFELD U, BRÄNDLI HH, BRON BA, CARO G,
SCHMID P, BLUM AL (1976)
Gastroesophageal reflux disease: Correlation of subjective symptoms
with 7 objective esophageal function tests
Acta Hepato - Gastroent 23 : 130

LAMBERT R, MOULINIER B (1979)
L'endoscopie de première intention dans l'exploration oeso-gastro-
duodénale
Nouv Pres Méd 8 : 1309

LEISNER B, ANTES G, BRÜCKNER W (1976) od 1978 ???
Funktionsszintigraphie des Ösophagus am Beispiel der operierten
Achalasie
Ergebnisse der Gastroenterologie 1977, Hrsg. W. Crentzfeld, M. Classen
Demeter Verlag München : 76

LEISNER B, WITTE J, KIEFHABER P, EDER M, PFEIFFER J,
LANG G, MAYR B (1978)
Nuklearmedizinische Diagnostik des gastroösophagealen Refluxes
Z Gastroent 16 : 235

LEISNER B (1980)
Nuklearmedizinische Magenentleerungsmessung
In: Nicht-resezierende Ulcuschirurgie, Hrsg. H. Bauer
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York : 89

LEISNER B (1981)
Refluxkrankheit: Vorteile durch nuklearmedizinische Diagnostik
Mk Ärztl Fortb 31 : 814

LEISNER B, BRÜCKNER WL, LUDERSCHMIDT C (1982)
Beeinflussung des pathologischen gastroösophagealen Refluxes durch
Bromoprid
Fortschr Med 100 : 1883

LEU H, SCHÜLE A, BRÄNDLI H, PELLONI S, BLUM AL (1978)
Glanzverlust, Farbveränderungen und erhöhte Lädierbarkeit der
Speiseröhre: Altersbedingte Normvarianten?
Z Gastroent 16 : 417

LINSMAN JF (1965)
Gastroesophageal reflux elicited while drinking water (water
siphonage test): Its clinical correlation with pyrosis
Amer J Roentgenol 94 : 325

MALMUD LS, CHARLES ND, LITTLEFIELD J, REILLEY J, STERN H,
ROSENBERG R, FISHER RS (1979)
The mode of action of alginic compound in the reduction of gastro-
esophageal reflux
J Nucl Med 20 : 1023

MALMUD LS, FISHER RS (1980)
Gastroesophageal scintigraphy
Gastrointest Radiol 5 : 195

MARTINI GA, WIENBECK M (1979)
Ösophagus
In: Klinische Pathophysiologie, Hrsg. W. Siegenthaler
Georg Thieme Verlag Stuttgart : 772

MENIN RA, MALMUD LS, PETERSON RP, MAIER WP, FISHER RS (1980)

Gastroesophageal scintigraphy to assess the severity of gastroesophageal reflux disease

Ann Surg 191 : 66

MILLER G, SAVARY M, GLOOR F (1974)

Der gastroösophageale Prolaps als Ursache traumatischer Schleimhautveränderungen im Magenfundus und Ösophagus

Dtsch Med Wschr 99 : 553

MOSSBERG SM (1966)

The columnar-lined esophagus (Barrett-Syndrome) - an acquired condition?

Gastroenterology 50 : 671

NISSEN R (1956)

Eine einfache Operation zur Beeinflussung der Refluxösophagitis

Schweiz Med Wschr 86 : 590

NÜESCH HJ, KOBLER E, OTTO R, JENNY S, DEYHLE P (1977)

Erste Erfahrungen mit der endoskopischen Bougierung (EP-Dilatator) von Ösophagusstenosen

Z Gastroent 10 : 616

OTTENJAHN R (1973)

Refluxkrankheit der Speiseröhre

Dtsch Med Wschr 98 : 63

OTTINGER LW (1974)

Clinical management of hiatus hernias and gastroesophageal reflux

Surg Clin N Am 54 : 475

PEIPER HJ (1980)

Funktionelle Ösophaguserkrankungen

Münch Med Wschr 122 : 862

POPE II CE, HORTON PF (1972)

Intraluminal force transducer measurements of human esophageal peristalsis

Gut 13 : 464

PSCHYREMBEL W (1977)

Klinisches Wörterbuch

Walter de Gruyter Verlag Berlin - New York : 1030

RÖSCH W (1976)

Endoskopische Diagnostik von Funktionsstörungen der Speiseröhre

In: Funktionsstörungen der Speiseröhre, Hrsg. R. Siewert, A. Blum, F. Waldeck

Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York : 101

RÖSCH W (1979)

Funktionsstörungen der Speiseröhre

Fortschr Med 97 : 129

RÖSCH W (1982)

Diagnostische Maßnahmen bei Ösophagitis

Dtsch Med Wschr 107 : 386

ROSENTHAL HM, COOPER JN (1977)

Chest pain: Coronary or esophageal

Ang: J Vasc Dis 28 : 832

ROSSETTI M, VON HUBEN R, ALLGÖWER M (1974)

Endobrachyösophagus und erworbener Brachyösophagus

Helv Chir Acta 41 : 109

RUSSELL COH, HILL LD, HOLMES III ER, HULL DA, CANNON R, POPE II CE (1981)

Radionuclide transit: A sensitive screening test for esophageal dysfunction

Gastroenterology 80 : 887

SAFAIE-SHIRAZI S, DEN BESTEN L, ZIKE WL (1975)

Effect of the bile salts on the ionic permeability of the esophageal mucosa and their role in the production of esophagitis

Gastroenterology 68 : 728

SAVARY M, MILLER G (1976)

Endoskopische Befunde bei der Ösophagitis

In: Funktionsstörungen der Speiseröhre, Hrsg. R. Siewert, A. Blum, F. Waldeck

Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York : 223

SIEWERT R, WEISER F, JENNEWEIN HM, WALDECK F (1974)
 Clinical and manometric investigations of the lower esophageal
 sphincter and its reactivity to pentagastrin in patients with hiatus
 hernia
 Digestion 10 : 287

SIEWERT R, WEISER HF, WALDECK F (1976)
 Klinische Anwendung der Ösophagusmanometrie
 In: Funktionsstörungen der Speiseröhre, Hrsg. R. Siewert, A. Blum,
 F. Waldeck
 Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York : 120

SIEWERT R, PEIPER HJ (1976)
 Operative Therapie der Refluxkrankheit
 In: Funktionsstörungen der Speiseröhre, Hrsg. R. Siewert, A. Blum,
 F. Waldeck
 Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York : 254

SIEWERT R, WIENBECK M, WALDECK F, HEITMANN P, JENNEWEIN HM,
 BLUM AL (1977)
 Manometrie und gastroösophagealer Verschuß.
 Versuch einer Wertung
 Z Gastroent 15 : 431

SKINNER DB (1966)
 Symptomatic esophageal reflux
 Amer J Dig Dis 11 : 771

SKINNER DB, BELSEY RHR (1967)
 Surgical management of esophageal reflux and hiatus hernia. Long-term
 results with 1030 patients.
 J Thorac Cardiovasc Surg 53 : 33

STANCIU C, BENNETT JR (1974)
 Esophageal acid clearing: One factor in the production of reflux
 esophagitis
 Gut 15 : 852

STELZNER F, LIERSE W (1968)
 Der angiomuskuläre Dehnverschluß der terminalen Speiseröhre
 Langenbecks Arch Chir 321 : 35

STRAWN T, KNUTSON CO, MAX MH (1980)

The role of endoscopy in patients with suspected esophageal reflux
Amer Surg 46 : 95

THURER RL, DEMEESTER TR, JOHNSON LF (1974)

The distal esophageal sphincter and its relationship to gastroesophageal reflux

J Surg Res 16 : 418

TOLIN RD, MALMUD LS, REILLEY J, FISHER RS (1979)

Esophageal scintigraphy to quantitate esophageal transit (quantitation of esophageal transit)

Gastroenterology 76 : 1402

VANSANT JH (1978)

Surgical management of hiatal hernia with esophageal reflux

Amer Surg 44 : 179

WALDECK F (1976)

Grundlagen der Ösophagusmanometrie

In: Funktionsstörungen der Speiseröhre, Hrsg. R. Siewert, A. Blum, F. Waldeck

Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York : 109

WALLIN L, BOESBY S, MADSEN T (1979)

Effect of metoclopramide on esophageal peristalsis and gastro-esophageal sphincter pressure

Scand J Gastroent 14 : 923

WEIHRAUCH TR (1980)

Diagnostik bei gastroösophagealer Refluxkrankheit

Dtsch Med Wschr 105 : 1796

WEINSTEIN WM, BOGOCH ER, BOWES KL (1975)

The normal human esophageal mucosa: A histological reappraisal

Gastroenterology 68 : 40

WEISER HF, PACE F, LEPSIEN G, MÜLLER-LISSNER SA, BLUM AL, SIEWERT JR (1982)

Gastroösophagealer Reflux - was ist physiologisch?

Dtsch Med Wschr 107 : 366

WELCH RW, LUCKMAN K, RICKS P, DRAKE ST, BANNAYAN G,
OWENSBY L (1980)
Lower esophageal sphincter pressure in histologic esophagitis
Dig Dis Sci 25 : 420

WIENBECK M, HEITMANN P, SIEWERT R, ROSSETTI M (1976)
Endobrachyösophagus und peptische Ösophagusstenosen
In: Funktionsstörungen der Speiseröhre, Hrsg. R. Siewert, A. Blum,
F. Waldeck
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York : 233

WIENBECK M (1979)
Refluxkrankheit: Funktionstests und Indikationen
Diagnostik 12 : 304

WITTE J (1978)
Wertigkeit diagnostischer Methoden bei der Refluxösophagitis
Langenbecks Arch Chir 347 : 279

* * *

LEBENS LAUF

Name:	Irmgard Maria Seidl	
geboren:	03. Mai 1957 in Straubing	
Vater:	Anton Seidl, Kaufmann	
Mutter:	Theodora Seidl, geb. Schön, Kauffrau	
Schulbildung:	1963 - 1965	Volksschule Haselbach (bei Straubing)
	1965 - 1967	Volksschule Grünwald
	1967 - 1973	Maria-Ward-Gymnasium der Englischen Fräulein in München-Nymphenburg (Internat)
	1973 - 1976	Pater-Ruppert-Mayer-Gymnasium des Katholischen Familienwerks in Pullach
	1976	Abitur in Pullach
Studium:	ab Wintersemester 1976 an der Ludwig-Maximilians-Universität München	
	Sommer 1978	Physikum
	Sommer 1979	1. Staatsexamen
	Sommer 1981	2. Staatsexamen
	April 1983	3. Staatsexamen
Berufliche Tätigkeit:	29. 4. 1983	Approbation
	Aug. bis Nov. 1983	Assistenzärztin in der Praxis eines praktischen Arztes (Dr. Ostermaier, Weßling)
	seit Jan. 1984	Assistenzärztin am Krankenhaus Fürstentfeldbruck, Interne Abteilung

München, Juni 1985

